

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der
Universität Rostock**

(Direktorin: Prof. Dr. med. G. Nöldge-Schomburg)

und der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Rostock

(Direktor: Prof. Dr. med. O. Hakenberg)

**Klinische Untersuchung zur Mikrozirkulation und
Oxygenierung des Nierengewebes bei partieller
Nierenresektion**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Katja Natascha Hagel

aus Metzingen

Metzingen 2014

Dekan: Prof. Dr. med. E. Reisinger

Gutachter:

1. Gutachter:

Prof. Dr. Thomas Scheeren,

Department of Anaesthesiology, University Medical Center Groningen, Niederlande

2. Gutachter:

Prof. Dr. Oliver Hakenberg,

Urologische Klinik und Poliklinik, Universität Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. Maurice Stephan Michel,

Klinik für Urologie, Universitätsmedizin Mannheim

Datum der Einreichung: 25.10.2014

Datum der Verteidigung: 15.09.2015

| | | |
|----------|--|------------|
| 1 | Abkürzungsverzeichnis | III |
| 2 | Einleitung | 6 |
| 3 | Grundlagen | 9 |
| 3.1 | Nierentumoren..... | 9 |
| 3.1.1 | Epidemiologie und Ätiologie | 9 |
| 3.1.2 | Diagnose und Therapie | 9 |
| 3.1.3 | Komplikationen und Prognose..... | 12 |
| 3.2 | Die Anatomie der Niere | 13 |
| 3.3 | Die Mikrozirkulation | 16 |
| 4 | Patienten und Methoden | 20 |
| 4.1 | Patientenkollektiv | 20 |
| 4.2 | Das Messgerät O2C (Oxygen to see) | 21 |
| 4.3 | Versuchsablauf: OP-Technik und intraoperative Messung..... | 26 |
| 4.3.1 | Nierenfreilegung und Nierenteilresektion..... | 26 |
| 4.3.2 | Vorbereitung und intraoperative Messung..... | 27 |
| 4.3.3 | Erfassung von Daten und laborchemischen Parametern | 30 |
| 4.4 | Statistische Auswertung | 31 |
| 5 | Ergebnisse | 32 |
| 5.1 | Demographische Darstellung des Patientenkollektiv..... | 32 |
| 5.2 | Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung..... | 33 |
| 5.3 | Mikrozirkulation und Makrohämodynamik | 36 |
| 5.4 | Einflüsse verschiedener Faktoren auf die Mikrozirkulation, die Gewebeoxygenierung und postoperative Komplikationen | 40 |
| 6 | Auswertung und Diskussion der Ergebnisse | 50 |
| 6.1 | Methodenkritik..... | 51 |
| 6.2 | Ergebnisse der gemessenen Variablen/ Ischämie-/Reperfusionsschaden IRI | 53 |
| 6.3 | Zusammenhang zwischen Makro- und Mikrozirkulation..... | 55 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 6.4 | Einfluss verschiedener Variablen auf die Mikrozirkulation..... | 58 |
| 6.5 | Einfluss der intraoperativen Messwerte auf die postoperative Komplikationsrate und Nierenfunktion..... | 64 |
| 7 | Zusammenfassung und Ausblick | 67 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 70 |
| 9 | Abbildungs- und Tabellenverzeichnis | 82 |
| 10 | Anhang | |
| | Danksagung | 85 |
| | Lebenslauf..... | 86 |
| | Selbstständigkeitserklärung..... | 87 |

1 Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| A. | Arteria |
| Aa. | Arteriae |
| Abb. | Abbildung |
| ASA | American Society of Anesthesiologists |
| ATP | Adenosintriphosphat |
| AU | Arbitrary Unit |
| BE | base excess |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BMI | Body-Mass-Index |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| cm | Zentimeter |
| CO ₂ | Kohlendioxid |
| CT | Computertomographie |
| d.h. | das heißt |
| Diastol. | diastolisch(er) |
| evtl. | eventuell |
| Flow | relativer Blutfluss |
| g | Gramm |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| h | Stunde |
| H ₂ O ₂ | Wasserstoffperoxid |
| Hb | Hämoglobin |
| HF | Herzfrequenz |

| | |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Hi | Hilus |
| HZV | Herzzeitvolumen |
| IRI | ischemia reperfusion injury |
| kg | Kilogramm |
| kPa | Kilopascal |
| l | Liter |
| LK | Lymphknoten |
| männl. | männlich |
| MAP | mittlerer arterieller Blutdruck |
| Max | Maximum |
| Mi | Nierenmitte |
| μHbO_2 | Sauerstoffsättigung des Hämoglobin |
| μm | Mikrometer |
| Min | Minimum |
| min | Minute |
| ml | Milliliter |
| mm | Millimeter |
| mmHg | Millimeter Quecksilbersäule |
| mW | Milliwatt |
| MW | Mittelwert |
| MZP | Messzeitpunkt |
| n | Anzahl |
| nm | Nanometer |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| o.g. | oben genannten |
| O ₂ | Sauerstoff |
| O ₂ ⁻ | Superoxidanion |

| | |
|-------------------------------|--|
| O ₂ C | Oxygen to see©, Firma Lea Medizintechnik GmbH, Gießen, Germany |
| OH ⁻ | Hydroxylradikal |
| oP | oberer Nierenpol |
| OP | Operation |
| p | Signifikanz |
| PDK | Periduralkatheter |
| pO ₂ | Sauerstoffpartialdruck |
| r | Korrelationskoeffizient |
| rHb | relative Hämoglobinmenge |
| RKI | Robert Koch Institut |
| SD | Standardabweichung |
| sec. | Sekunden |
| sog. | so genannt |
| S _t O ₂ | Sauerstoffsättigung des Hämoglobin |
| S _v O ₂ | venöse Sauerstoffsättigung |
| Systol. | systolisch(er) |
| TNM | Tumor-Nodes(Lymphknoten)-Metastasen |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| unbek. | unbekannt |
| uP | unterer Nierenpol |
| V. | Vena |
| Velocity | Blutflussgeschwindigkeit |
| vgl. | vergleiche |
| vs. | versus |
| W | Watt |
| weibl. | weiblich |
| z.B. | zum Beispiel |

2 Einleitung

"Monitoring Tissue Oxygenation: The Quest Continues"

David R. Dantzker, 2001

Die Ära der Tumornephrektomie geht zu Ende [19]. In den letzten 20 Jahren ist die Organerhaltung bei der Therapie von Nierentumoren immer bedeutender geworden [8]. Der Chirurg und Autor Gustav Simon (1824 - 1876) führte im Jahr 1869 die erste erfolgreiche Nephrektomie in Deutschland durch [59]. Es folgten weitere Meilensteine der Nierenchirurgie. In den gut 100 Jahren danach galt die Tumornephrektomie als Standardtherapie von Nierentumoren. Bereits 1884 erfolgte die erste partielle Nephrektomie durch T. S. Wells eher zufällig, wenige Jahre später, 1887, die erste geplante Teilresektion bei einem renalen Malignom durch V. Czerny in Heidelberg [95]. Mittlerweile hat sich die Nierenteilresektion zur Tumorresektion in den Leitlinien fest etabliert, allerdings wird die Indikation zur partiellen Nephrektomie nach unterschiedlichen Kriterien gestellt [8]. Vor allem die Komplikations-, Überlebens- und Rezidivraten im Vergleich zu der radikalen Tumornephrektomie sind Inhalt mehrerer Studien und zeigen einen eindeutigen Trend hin zur Nierenteilresektion [19]. Eine Studie verglich retrospektiv das Überleben, die Komplikations- und Rezidivrate von Patienten mit einem unilateralen Nierenzellkarzinom und gesunder kontralateraler Niere, die entweder mit einer nierenerhaltenden Teilresektion oder in der Vergleichsgruppe mit einer totalen Nephrektomie behandelt wurden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den beiden Gruppen [84]. Außerdem konnte sogar eine höhere Komplikationsrate in der nephrektomierten Gruppe nachgewiesen werden [84]. Es traten häufiger eine Proteinurie, sowie eine chronische Niereninsuffizienz auf, so dass zusammenfassend eher eine Nierenteilresektion zu bevorzugen wäre [84].

Bisher wird perioperativ der Schwerpunkt des hämodynamischen Monitorings auf makrozirkulatorische Variablen wie z. B. den arteriellen Blutdruck gelegt und die therapeutischen Interventionen danach festgelegt. Mittlerweile ist das Potenzial des Monitorings der Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation erkannt worden, die ein viel frühzeitigeres Erkennen und Handeln ermöglichen, um das therapeutische Management und damit das Outcome der Patienten zu verbessern [28].

Schon 1997 hat Dantzker das mikrozirkulatorisches Monitoring mit der Suche nach dem heiligen Gral (the quest for the Holy Grail) verglichen [32]. Dieses Zitat macht deutlich, dass immer noch keine optimale Technik für die klinische Routine zur Verfügung steht und es weiter Bedarf gibt, das Monitoring auf der Ebene der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung zu optimieren [32]. In den letzten Jahren wurden unterschiedliche nichtinvasive Methoden zur Überwachung der Mikrozirkulation entwickelt: die Laser-Doppler-Fluxometrie (LDF), die Intravitalmikroskopie "Orthogonal polarization spectral imaging (OPS)", die pH-Tonometrie, die Gewebereflexionsphotometrie und die "Near infrared spectroscopy" (NIRS) [73].

Das erste Gerät, mit dem klinisch am Patienten Messungen im Bereich der Mikrozirkulation durchgeführt wurden, war das Erlanger Mikrolightleiter Photometer (EMPHO), welches jedoch nur die Spektrophotometrie als Messgrundlage aufweisen konnte [134]. Neuere Messmethoden, vor allem die NIRS (near infrared spectroscopy) wurde bereits in vielen klinischen Studien erfolgreich angewendet [133]. Es handelt sich um eine non-invasive Messmethode, die über eine transkutane Sonde mittels Spektroskopie die lokale Gewebeoxygenierung misst [133]. Das Messverfahren hat vor allem in der Kardiochirurgie einen klinischen Stellenwert errungen. Es dient während Operationen am offenen Herzen hauptsächlich zum perioperativen Monitoring der zerebralen Oxygenierung (rSO_2) und ermöglicht somit ein frühes Erkennen von Hypoxien. Dadurch kann eine zeitnahe Interventionen erfolgen, die im Weiteren hypoxiebedingte Komplikationen wie beispielsweise einen Schlaganfall verhindern kann [133]. Außerdem wurden auch wichtige Erkenntnisse im Bereich der Neonatologie, im prähospitalen Setting, im Schockraum bei Traumapatienten, sowie perioperativ während anderer chirurgischer Interventionen (z.B. Carotischirurgie, Schulteroperationen in sitzender Position) gewonnen [133]. In mehreren Studien konnten Komplikationen verhindert werden durch ein frühes Detektieren einer Gewebhypoxie bei noch stabilen makrohämodynamischen Parametern. Des Weiteren leisten die Messwerte des NIRS eine prognostische Einschätzung des Patientenzustandes [133].

Eines der neuesten Geräte zur Messung der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung ist das O2C (Oxygen to see©, Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen), welches in dieser Studie Anwendung fand.

In dieser Arbeit wurde intraoperativ bei Nierenteilresektionen zur Tumorentfernung die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation der Niere gemessen, um die Einflüsse verschiedener anästhesiologischer und urologischer Variablen zu untersuchen und den Zusammenhang zur postoperativen Funktion der Niere und evtl. auftretenden Komplikationen zu ermitteln. Folgende Variablen wurden in der vorliegenden Arbeit untersucht: die Verwendung eines Periduralkatheters (PDK), die Gabe von Vasokonstriktoren (Noradrenalin), die Tumorgroße, die Ischämiezeit und die Schwere des Eingriffs (Eröffnung des Nierenhohlsystems).

Die Messungen wurden zu drei vorgegebenen Zeitpunkten bestimmt, so dass der Verlauf der gemessenen Variablen untersucht werden konnte. In dieser Studie wurden bei Abklemmung der Nierengefäße zur Tumorsektion die Messungen sowohl vor der Abklemmung der Nierengefäße als auch danach in der Reperusionsphase durchgeführt und analysiert. Wurde ohne Abklemmung der Nierengefäße operiert, fanden die Messungen vor bzw. nach der Tumorsektion statt. Obwohl die durch die Gefäßabklemmung erzeugte Ischämiezeit bei einer partiellen Nephrektomie im Vergleich zur Nierentransplantation deutlich kürzer ist, stellt sich trotzdem die Frage nach dem Auftreten eines Ischämie-Reperfusionsschadens (IRI). Daraus könnten sich Implikationen für das zukünftige therapeutische Vorgehen ergeben.

Ziel dieser Studie war vor allem, die folgenden Fragen zu klären:

1. Kann man anhand der Messungen auch bei im Vergleich zur Nierentransplantation relativ kurzer Ischämiezeit einen Ischämie-/Reperfusionsschaden erkennen und welchen Einfluss hat dieser auf die postoperative Nierenfunktion bzw. postoperative Komplikationsrate?
2. Welche Zusammenhänge bestehen zwischen der Makrozirkulation und der Mikrozirkulation? Ist die Messung direkt am Gewebe eine geeignete Methode, um frühzeitig Oxygenierungsprobleme aufzuzeigen?
3. Haben die bisher etablierten anästhesiologischen und urologischen Vorgehensweisen bei Nierenteilresektionen einen Einfluss auf die Mikrozirkulation bzw. Gewebeoxygenierung der Niere?

3 Grundlagen

3.1 Nierentumoren

3.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz an Nierenkrebs betrug laut RKI im Jahr 2006 bei Frauen 6.440 und bei Männern 10.050 je 100.000, wovon etwa 10% Karzinome des Nierenbeckens und des Harnleiters ausmachen [120]. Die Häufigkeit von Nierenkrebs liegt bei 4,4% bei Männern und 3,3% bei Frauen von allen Krebserkrankungen [120]. Die Datenlage des Robert Koch Institutes beschreibt das durchschnittliche Erkrankungsalter zwischen 75-79 Jahren [120]. Im Erwachsenenalter liegt in 85% aller bösartigen Neubildungen der Niere ein Nierenzellkarzinom vor [34].

Ätiologisch begünstigende Einflüsse beinhalten vorwiegend Lifestyle-assoziierte Faktoren wie Adipositas und Rauchen, sowie eine langfristige antihypertensive Therapie [92]. Des Weiteren spielen berufliche Belastungen mit halogenierten Kohlenwasserstoffen oder langjährige Röntgenbestrahlung und eine chronische Niereninsuffizienz eine krebsfördernde Rolle [34].

Um einem Nierenkarzinom vorzubeugen wird empfohlen, nicht zu rauchen und Übergewicht zu vermeiden. Es gibt jedoch keine bestimmte Diät oder Medikamente zur Prophylaxe. Hinzu kommt, dass die Erkrankung oft lange ohne Beschwerden verläuft und damit spät erkannt wird [34].

3.1.2 Diagnose und Therapie

Mehr als die Hälfte der Nierenzellkarzinome sind Zufallsbefunde, da Raumforderungen der Niere meistens asymptomatisch bleiben, bis die Krankheit weit fortgeschritten ist [92]. Die klassische Trias, bestehend aus Hämaturie, palpablem Tumor und Flankenschmerzen tritt nur in ca. 6-10% auf [92]. Meistens treten erst Beschwerden im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms oder der fortgeschrittenen Erkrankung mit Metastasenbildung auf [92].

Die Diagnostik erfolgt anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung, Laboruntersuchung und bildgebenden Verfahren [34]. Die meisten Raumforderungen der Nieren werden mittels Ultraschall oder Abdomen-CT diagnostiziert. Zur Einteilung

des Tumorstadiums (Staging) ist dann eine weitere Bildgebung vonnöten, um die optimale Therapie festlegen zu können [92].

Die Einteilung des Tumorstadiums erfolgt durch die TNM-Klassifikation und das System der UICC [34].

Tabelle 1: TNM-Klassifikation, 2002 [92]

| | |
|-----|--|
| TX | Keine Aussage möglich |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor |
| T1 | Tumor ≤ 7 cm, begrenzt auf die Niere |
| T1a | Tumor ≤ 4 cm, begrenzt auf die Niere |
| T1b | Tumor > 4 cm aber ≤ 7 cm, begrenzt auf die Niere |
| T2 | Tumor > 7 cm, begrenzt auf die Niere |
| T3 | Begrenzt auf die Gerota-Faszie |
| T3a | Infiltration des perirenal Gewebes und/ oder der Nebenniere, innerhalb Gerota-Faszie |
| T3b | Nierenvenen-Tumorthrombus oder Thrombus der Vena cava unterhalb des Zwerchfells |
| T3c | Tumorthrombus mit Ausbreitung in die Vena cava, oberhalb des Zwerchfells |
| T4 | Tumor infiltriert über die Gerota-Faszie hinaus |
| N | Befall regionaler Lymphknoten |
| NX | Keine Aussage möglich |
| N0 | Kein Anhalt für Befall |
| N1 | Ein LK befallen |
| N2 | Mehrere LK befallen |
| M | Fernmetastasen |
| M1 | Kein Anzeichen für Fernmetastasen |
| M2 | Fernmetastasen vorhanden |

Histologisch werden bei Nierentumoren benigne und maligne Typen unterschieden [151]. In der WHO-Klassifikation der malignen Formen werden drei Subtypen unterschieden: das klarzellige Nierenzellkarzinom mit einem Anteil von 80-90%, das papilläre Karzinom mit einem Anteil von 10-15% und das chromophobe Karzinom mit einem Vorkommen von 4-5% [92].

Die kurative Therapie der Wahl bei lokal begrenztem Tumor besteht in der operativen

Entfernung des Tumors [34]. Es gibt zwei verschiedene operative Verfahren, die radikale Tumornephrektomie und die organerhaltende Nierenteilresektion bzw. Tumorresektion [34].

Während jahrzehntelang die radikale Tumornephrektomie bevorzugt wurde, hat die organerhaltende Nierentumorchirurgie in den letzten 20 Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen [8]. Die Überlebensraten und das onkologische Outcome vor allem auch bei großen Tumoren (>4 cm) sind vergleichbar gut [123]. Darüber hinaus belegen Studien, dass eine radikale Nephrektomie ein höheres Risiko für eine chronische Niereninsuffizienz birgt [84].

Die Indikation zur partiellen Nephrektomie wird in eine absolute oder imperative, eine relative, elektive und eine erweiterte elektive Indikation unterteilt [8]. Die absolute Indikation besteht bei Patienten mit einer anatomischen oder funktionellen Einzelniere, sowie bei beidseitigem Tumorbefund, da die radikale Nephrektomie beidseits eine Dialysepflicht nach sich ziehen würde [68]. Relative Indikationen bestehen vor allem bei Patienten, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion oder eine chronische Erkrankung haben, bei der eine Niereninsuffizienz zu befürchten ist, wie z.B. Nephrolithiasis oder Diabetes mellitus [68]. Elektive Indikationen inkludieren Patienten mit kleinem Lokalfund (pT1a) und normaler kontralateraler Niere [68]. Die erweiterte elektive Indikation zur Nierenteilresektion kann bei Tumoren, die größer als 4 cm sind, durchgeführt werden, da mehrere Arbeitsgruppen günstige Ergebnisse gezeigt haben [8].

Zusammenfassend kann man sagen, dass die partielle Nierenresektion heute der Tumornephrektomie in vielen Fällen vorzuziehen ist und folgerichtig als Standardverfahren in die Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) aufgenommen wurde [8]. Mehrere Studien ergaben, dass die Nierenteilresektion genauso effektiv ist wie die radikale Nephrektomie [84] und dass die Nierenfunktion selbst bei verlängerter Ischämiezeit (>30 Minuten) besser erhalten bleibt bei den teilresezierten im Vergleich zu den nephrektomierten Patienten [81].

Neben der operativen Therapie, die an erster Stelle steht, gibt es noch experimentell eingesetzte Verfahren, wie die Kryotherapie und die Radiofrequenzablation, durch die das Tumorwachstum kontrolliert werden kann [34]. Bei fortgeschrittener Erkrankung mit Metastasenbildung gibt es deutliche Fortschritte in der Therapie mit

Multikinase-Inhibitoren, mTOR-(Kinase)-Inhibitoren, sowie Bevacizumab, einem Antikörper gegen die Angiogeneese des Tumors [34]. Eine fest etablierte adjuvante Therapie ist derzeit noch nicht verfügbar, da in Studien neue Behandlungsverfahren erst nachgewiesen und gesichert werden müssen.

3.1.3 Komplikationen und Prognose

Neben den allgemeinen Komplikationen (Blutungen, Wundheilungsstörungen) treten bei einer partiellen Resektion der Niere als häufigste Komplikation die Bildung einer Urinfistel und ein akutes Nierenversagen auf [25]. In der Literatur werden Komplikationsraten von 4-30% angegeben, wobei die Rate bei imperativer Indikation höher ausfällt [8]. Insgesamt konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die Komplikationsraten nach partieller Nephrektomie vergleichbar niedrig wie bei radikaler Nephrektomie ausfallen (10% vs 3,3%[$p=0,2$]) [8].

Die Entstehung eines Urinoms wird durch eine zentrale Tumorlokalisierung und eine Tumorgöße >4 cm, die mit einer Eröffnung des Hohlsystems bei der Resektion einhergehen können, begünstigt [25]. Das akute Nierenversagen wurde vor allem bei Patienten mit einer Einzelniere, einer Tumorgöße >7 cm, bei einer Resektion von mehr als 50% des Parenchyms oder einer Ischämiezeit >60 min. bzw. bei einer Ex-vivo-Resektion beobachtet [25]. Eine sog. Ex-vivo-Resektion kann bei multilokulären oder schwierig zu resezierenden Befunden durchgeführt werden, wobei die Niere komplett abgesetzt und nach der Resektion des Tumors bzw. der Tumore sowie der Rekonstruktion der Restniere wieder autotransplantiert wird, meistens in die kontralaterale Fossa iliaca [8]. Vor allem bei imperativer Indikation zur Nierenteilresektion bei einer Einzelniere tritt häufig als Frühkomplikation ein akutes Nierenversagen auf [45]. Bei den Spätkomplikationen zählen die Proteinurie und die Niereninsuffizienz zu den häufigsten Befunden [45].

Die 5-Jahre tumorspezifische und Gesamtüberlebensrate nach Nierenteilresektion ist exzellent und beläuft sich auf 98% bzw. 95% bei imperativer Indikation [95].

3.2 Die Anatomie der Niere

Die Nieren sind paarig angelegt, liegen retroperitoneal und wiegen jeweils zwischen 120-300 g [163]. Topographisch werden die Nieren eingeteilt in einen oberen und einen unteren Pol, eine vordere sowie hintere Fläche und jeweils einen medialen und lateralen Rand [135], umgeben von einer derben bindegewebigen Organkapsel [135]. Im Durchschnitt ist eine Niere ca. 10 cm lang, 5 cm breit und 4 cm dick [163]. Die Nieren erfüllen einige wichtige Funktionen im Körper: die Überwachung und Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushalts sowie des Säure-Basen-Haushalts, die Bildung von Hormonen und Gewebefaktoren, Ausscheidungsfunktionen und die Regulierung des arteriellen Blutdrucks [163]. Die Beeinflussung des Blutdrucks erfolgt über die Bildung von Renin, Prostaglandinen, Kininen und Urodilatin [82]. Außerdem bilden die Nieren das Hormon Erythropoetin (EPO), das die Bildung der Erythrozyten stimuliert, sowie das Hormon Kalzitriol, das den Mineralhaushalt des Knochens durch Einlagerung von Kalzium steuert [82]. Die Nieren sind stark durchblutet, sie erhalten ca. 20 - 25% des Herzminutenvolumens, was bemerkenswert viel ist bei einem Anteil der Niere von lediglich <1% des Körpergewichts. Das heißt, es fließen in Ruhe ca. 1,2 l/min Blut durch die Nieren [163]. Die kleinste funktionelle Einheit ist das Nephron, wovon es zwischen ca. 600 000 bis zu 1,2 Millionen in einer Niere gibt [163]. Das Nephron wiederum setzt sich aus Nierenkörperchen und unverzweigten Nierentubuli zusammen [163].

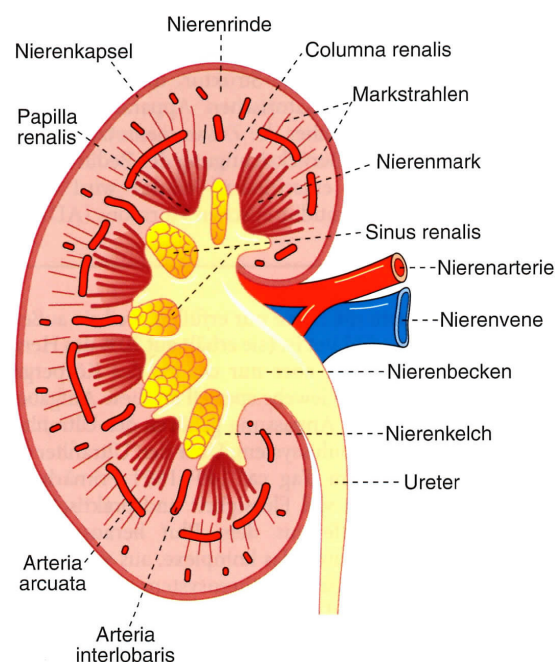


Abbildung 1: Niere des Menschen im Längsschnitt (Schema). Quelle: Seite 384 [163]

Strukturell lässt sich die Niere in die Nierenrinde, ein etwa 6 - 10 mm breiter Streifen, und in das darunter liegende Nierenmark unterteilen [163]. Die Nierenrinde liegt direkt unter der Organkapsel und umgibt die 7 - 9 Markpyramiden und reicht somit bis zum Sinus renalis (siehe Abb.1) [163].

Die Blutversorgung der Niere erfolgt über die A. renalis. Die Äste der Nierenarterie sind Endäste und verlaufen als Aa. interlobares, die sich in Aa. arcuatae verzweigen [135]. Diese verlaufen im Bereich der Mark-Rinden-Grenze. Von den Aa. arcuatae gehen kapselwärts die Aa. interlobulares ab, die sich dann im Bereich der Nierenrinde in die Arteriolae afferentes aufteilen, die einen Durchmesser von ca. 0,1 - 0,6 mm haben [163]. Diese speisen das Kapillarknäuel des Glomerulus, einem Teil des Nierenkörperchens, in dem die Bildung des Primärharns stattfindet [163]. Die Kapillaren vereinigen sich zu den Arteriolae efferentes, die den Glomerulus am Gefäßpol wieder verlassen und in ein zweites Kapillarnetz münden [163]. Die oberflächlich gelegenen Vasa efferentia dienen zur Versorgung der Rinde, insbesondere der Tubuli. Die Vasa efferentia der marknahen Glomeruli bilden lange Vasa recta, die in das Kapillarnetz des Nierenmarks münden [135]. Der Abfluss des venösen Blutes erfolgt über gleichnamigen Venen [135].

Die Verteilung der Durchblutung ist sehr ungleich. Es entfallen weniger als 10 % der renalen Perfusion auf das Nierenmark, über 90 % hingegen auf die Nierenrinde [82]. Außerdem wird die Blutversorgung des Nierenmarks durch die langen parallel verlaufenden Kapillarschlingen der Vasa recta und somit eines verzögerten Stoffaustausches von Sauerstoff und Kohlendioxid zusätzlich erschwert [82] (siehe Abbildung 2: Anatomie eines Nephrons und seiner Gefäßversorgung. Quelle: modifiziert nach Gray H, Anatomy of the Human Body, 1918).

In einer Studie an der Rattenniere konnte eine unterschiedliche Sauerstoffversorgung des Nierenmarks und der Nierenrinde nachgewiesen werden [50]. Unter normoxischen Bedingungen wurden mit Hilfe von Goldmikroelektroden polarographisch ein Sauerstoffpartialdruck (pO_2) von 38 mmHg in der Nierenrinde und ein pO_2 von lediglich 9 mmHg im Nierenmark gemessen [50]. Die höheren O_2 -Partialdrücke der Nierenrinde können durch ihre höhere Perfusion erklärt werden.

Eine weitere interessante Studie an der Rattenniere verglich die Sauerstoffversorgung von gewebsisolierten Impftumoren (DS-Carcinosarkom) und

Nierenrinden gesunder Ratten [51]. Auch hier wurden ähnliche Werte mit einem mittleren pO_2 -Druck von 36 mmHg in der gesunden Nierenrinde ermittelt [51]. Im Gegensatz dazu zeigten die Tumoren niedrigere pO_2 -Werte an, die mit Zunahme der Tumorgroße abnahmen. So konnten bei einer Tumormasse von 4 g ein pO_2 -Druck von 11 mmHg gemessen werden, der bei einer Gewichtszunahme des Tumors auf 11 g nur noch bei 4-5 mmHg lag [51]. Diese Untersuchung zeigte, dass der Sauerstoffverbrauch nicht nur von enzymatischen Vorgängen auf der Zellebene abhängt, sondern auch von der Kapillarisation, die den Sauerstofftransport zum Gewebe bewältigt [51].

Gerade nach diesen Studienergebnissen stellt sich nun die Frage, wie sich die Gewebeoxygenierung der menschlichen Niere beim Vorliegen von Tumoren unterschiedlicher Größe verhält und welche Konsequenzen für die Nierenfunktion daraus resultieren.

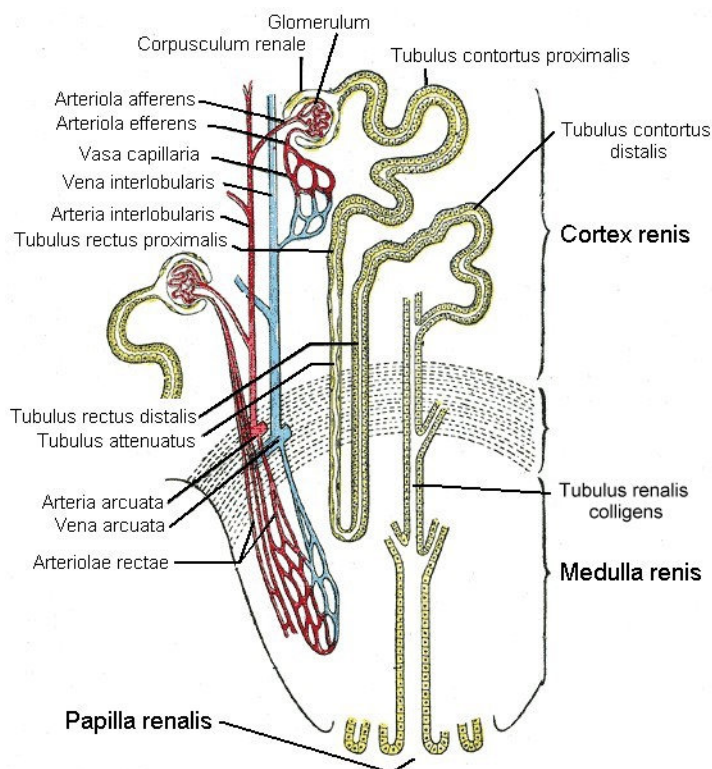


Abbildung 2: Anatomie eines Nephrons und seiner Gefäßversorgung. Quelle: modifiziert nach Gray H, Anatomy of the Human Body, 1918

3.3 Die Mikrozirkulation

Die Mikrozirkulation umfasst definitionsgemäß alle Gefäße mit einem Durchmesser $<150\text{ }\mu\text{m}$ und beinhaltet als Gefäßabschnitt das Gebiet des Stoffaustausches zwischen der terminalen Strombahn und den Geweben. Die terminale Strombahn umfasst Arteriolen, Kapillaren, Venolen und die terminalen Lymphgefäße [137]. Der Gefäßdurchmesser der Kapillaren liegt bei $4\text{--}8\text{ }\mu\text{m}$. Die Gefäße verzweigen sich, so dass die Oberfläche, die zum Stoffaustausch zur Verfügung steht, zunimmt [135]. Das Niederdrucksystem des Blutkreislaufs, vor allem das Kapillar- und Venengebiet enthält das größte Blutvolumen von ca. 85% des Gesamtvolumens [135]. Die Austauschbedingungen zwischen Blut und Gewebe werden außerdem durch einen kontinuierlichen langsamen Blutstrom in den Kapillaren begünstigt [135]. Der Gasaustausch von O_2 und CO_2 geschieht durch Diffusion und wird durch die Kapillardurchblutung limitiert [23]. Dieser sog. durchblutungslimitierte Stoffaustausch bedingt, dass eine verbesserte Perfusion zu einem besseren Gasaustausch führt und umgekehrt [23]. Wichtig für einen funktionierenden Gasaustausch sind also die Partialdruckdifferenz zwischen Gefäßlumen und Gewebe, die Kapillarisation des Gewebes und die Perfusion der terminalen Strombahn [110]. Anhand des Modells nach Krogh, das schematisch den Versorgungsbezirk einer Kapillare beschreibt, wird ersichtlich, dass die Hypoxie-gefährdeten Gewebeareale an der äußeren Grenze des Versorgungsgebietes einer Kapillare liegen [110].

Die Fließeigenschaften des Blutes werden durch seine Viskosität bestimmt. Durch einen zunehmenden Hämatokritwert verlangsamt sich die Strömungsgeschwindigkeit und der Blutfluss [145].

Die intakte Funktion der Mikrozirkulation ist essentiell für die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und somit für die Organfunktion [97] [110].

Auswirkungen von Ischämie und Reperfusion (IRI)

Zur Entfernung des Tumorgewebes werden die Nierengefäße abgeklemmt, wodurch das Nierengewebe für die Dauer der Abklemmzeit nicht mit Sauerstoff versorgt wird. Es kommt zu einer lokalen Ischämie. Um die Folgen dieser Ischämie zu begrenzen, wird das Gewebe gekühlt, um die Stoffwechselprozesse zu hemmen. Man spricht von kalter Ischämie. Der Stoffwechsel wird auf die anaerobe Situation umgestellt. Im Gegensatz zur aeroben ATP-Gewinnung in den Mitochondrien, in der etwa 30 Mol

ATP pro Mol Glucose entstehen, sind es bei der anaeroben Glykolyse nur 2-3 Mol ATP pro Mol Glucose [105]. Da die anaerobe Glykolyse weniger ATP liefert, kommt es zu einer Abnahme von ATP-abhängigen Synthesen und Funktionen [110]. Im Rahmen der anaeroben Stoffwechsellaage kommt es zur Bildung von Laktat (Milchsäure), das zur Verschiebung des pH-Wertes in den sauren Bereich und somit zu einer Gewebsazidose beiträgt [110].

Durch Öffnen von Poren und Kanälen tritt eine Zellschwellung und durch elektromechanische Entkopplung eine deletäre Vasoplegie auf [156]. Durch zahlreiche hämorheologische Störungen mit Aggregatbildung und der erhöhten Kapillarpermeabilität entsteht eine weitere Erhöhung der Blutviskosität zu Lasten der Kapillarperfusion [156]. Diese Vorgänge begünstigen eine Nekroapoptose, die den Zelltod unmittelbar fördern [156].

In der Reperfusionsphase nach einer Ischämie entstehen zusätzlich Schädigungen, die vor allem durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies wie O_2^- , H_2O_2 und OH^- auftreten [110]. Die sog. Sauerstoffradikale entstehen durch Aufnahme von Elektronen durch den Sauerstoff und sind dazu fähig durch Interaktionen mit anderen Molekülen weitere Radikale zu bilden, was zur sog. Radikalkettenreaktion führen kann [110]. Eine weitere Ursache für die Bildung von Superoxidanionen ist die Aktivität des Enzyms Xanthin-Oxidase [110], das durch den Abbau von ATP vermehrt anfallende Adenosin wird zu Inosin und (Hypo)xanthin metabolisiert und weiter zu Harnsäure oxidiert [144]. Dabei werden Elektronen auf O_2 übertragen [110].

Der Reperfusionsschaden wird also zum einen durch den Wiedereintritt von O_2 in das Ischämiegebiet und die damit verbundene Bildung von Sauerstoffradikalen ausgelöst, zum anderen induzieren die gebildeten Superoxidanionen eine inflammatorische Reaktion mit vermehrter Expression von Adhäsionsmolekülen am Gefäßendothel und eine Leukozytenmigration, die zur Verstärkung des Zellschadens beiträgt [110].

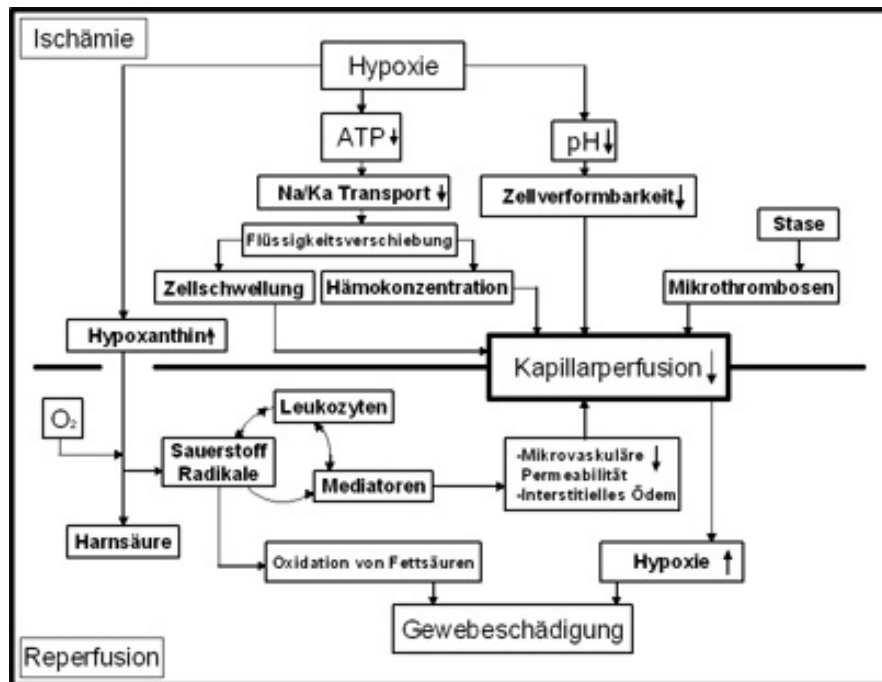


Abbildung 3: Pathophysiologische Vorgänge bei der Entstehung des mikrovaskulären Ischämie-/Reperfusionsschaden. Modifiziert übernommen aus Menger MD, Vollmar B, Glasz J et al.: Microcirculatory manifestations of hepatic ischemia/ reperfusion injury. Prog Appl Microc 1993, 19: 106. Karger, Basel, Schweiz. Quelle: [56].

Reflow-Paradox und No-Reflow-Phänomen

Die Reperfusion ist die Voraussetzung für die Erholung und den Funktionserhalt des Nierengewebes nach der Gefäßabklemmung. Nach längeren Ischämiephasen kann das sog. "No-Reflow-Phänomen" im Kapillargebiet auftreten [144]. Das Phänomen wird wahrscheinlich durch die Adhäsion von Leukozyten und der extravaskulären Kompression der Kapillaren verursacht und beschreibt, dass Kapillaren, die vor der Ischämie durchblutet waren nach der Reperfusion nicht erneut perfundiert werden [144]. Das Ausbleiben der Reperfusion im Kapillargebiet kann auch durch eine Endothelschwellung oder eine direkte Obstruktion bei erhöhter Blutviskosität bzw. aktivierter Gerinnung verursacht werden [156].

Davon zu unterscheiden ist das "Reflow-Paradox". Darunter versteht man eine sekundäre Störung der Gewebepерfusion, die erst nach einer schon stattgehabten Reperusionsphase auftritt [13]. Kausal verantwortlich für das "Reflow-Paradox" ist die Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren, Sauerstoffradikalen und NO, die von Leukozyten und insbesondere von Makrophagen sezerniert werden [156]. Es

kommt zur Leukozytenmigration und Einwandern in das Parenchym der betroffenen Organe. Die Gewebeschädigung kommt vor allem durch die Freisetzung zytotoxischer Produkte zustande [156]. Es entsteht eine schädigende Kaskade, mit einer gesteigerten vaskulären Permeabilität, einem interstitiellen Ödem und einem dadurch bedingten erhöhten Druck auf die Kapillaren, was als Konsequenz einen deutlichen Zellschaden nach der Reperfusion (IRI) zur Folge hat [156].

Es gibt mehrere Studien, die die "ischemia reperfusion injury (IRI)" der Niere näher untersucht und mögliche therapeutische Ansätze getestet haben, um diesen Gewebeschaden zu minimieren. In einer Studie an der Rattenniere wurde das "no-reflow" Phänomen durch Obstruktion der Nierenarterien (Ischämiezeit 60-180 Minuten) provoziert und gezeigt, dass die Hauptursache die massive durch die Ischämie verursachte Zellschwellung war, die vermutlich die Kapillargefäße okkludierte [41]. Das sog. "no-reflow" Phänomen, also das Fehlen der Reperfusion nach vorangegangener Ischämie im Kapillargebiet konnte mit hypertonen Lösungen, die die Zellschwellung verringerten, erfolgreich minimiert werden, wodurch auch der Schaden an der Niere deutlich gesenkt werden konnte [41].

In weiteren Studien wurden die ischämiebedingten Reperfusionsschäden und die daraus resultierenden Phänomene untersucht. Anhand einer Studie an präparierten quergestreiften Hamstermuskeln, mit einer Ischämiezeit von vier Stunden, konnten beide Phänomene beobachtet werden. Es zeigte sich vor allem, dass das reflow paradox durch reaktive Sauerstoffmetabolite induziert wird, und es sekundär zu einer Akkumulation und Adhärenz von Leukozyten kommt, welche eine erhöhte Kapillarpermeabilität bedingt [99]. In einer weiteren Studie an Schweinen wurde mittels kontinuierlicher Oxymetrie direkt am Pankreasgewebe die Gewebeoxygenierung in warmer Ischämie (insgesamt drei Stunden) und nachfolgender Reperfusion gemessen [13]. Auch hier konnten die Phänomene des ischämiebedingten Reperfusionsschaden reproduziert werden. Durch ein Versagen der kapillären Funktion entstand auch hier zunächst ein no reflow Phänomen und sekundär ein reflow paradox, d.h. auch nach der Reperfusion des Gewebes ca. 6 h später kam es erneut zu einem Abfall des pO_2 [13].

Zusammenfassend treten ischämiebedingten Reperfusionsschäden bei den o.g. Studien in der Regel bei einer Ischämiezeit von über 60 Min. auf.

4 Patienten und Methoden

4.1 Patientenkollektiv

Basis der vorliegenden Arbeit war die klinische Untersuchung von Patienten der Urologischen Klinik des Universitätsklinikum Rostock, bei denen im Zeitraum von Juli 2007 bis Juni 2009 eine Nierenteilresektion aufgrund eines Nierentumors in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde. Insgesamt wurden mit Genehmigung der zuständigen Ethikkommission Messungen an 45 Patienten der ASA-Risikoklassifizierung I-III durchgeführt. Die ASA-Klassifizierung ist ein Schema der American Society of Anesthesiologists (ASA) zur präoperativen Risikobestimmung und Einteilung von Patienten in verschiedene Gruppen bezüglich ihres körperlichen Zustandes. Die Patienten waren im Alter von 38 - 83 Jahren, wovon 13 Frauen und 32 Männer waren (Tabelle 2). Im Rahmen der Prämedikationsvisite fand die Aufklärung über die Studie statt und es erfolgte eine schriftliche Einwilligung der Patienten.

Zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie wurden als Hypnotikum Propofol (n=36) oder Etomidate (n=8) eingesetzt. Nach der trachealen Intubation wurde die Anästhesie mit den Inhalationsanästhetika Desfluran (n=8) oder Sevofluran (n=37) und intermittierender Sufentanilgabe fortgesetzt.

Es wurde bei n=37 Patienten zur peri- und postoperativen Schmerztherapie ein Periduralkatheter (PDK) angelegt, 8 Patienten erhielten keinen, da entweder eine Kontraindikation vorlag (n=1), die Patienten die Maßnahme ablehnten (n=3), die Anlage nicht als notwendig erachtet wurde (n=3) oder die Katheteranlage nicht gelang (n=1). Bei allen Patienten, die einen PDK erhielten, wurde hierüber zum Operationsbeginn Ropivacain und Sufentanil verabreicht. Bei n=31 Patienten wurde perioperativ die Periduralanästhesie mit der genannten Medikamentenkombination kontinuierlich bis zum 1. postoperativen Tag fortgeführt.

Alle Patienten wurden prä- sowie intraoperativ hämodynamisch mittels Blutdruckmessung, EKG-Monitoring, sowie Messung der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung überwacht. Während der Operation wurden eine standardisierte Volumensubstitution und Muskelrelaxation durchgeführt. Nach Beendigung der Operation und Anästhesie wurden die Patienten in den Aufwachraum zur weiteren Überwachung verlegt.

4.2 Das Messgerät O2C (Oxygen to see)

Abbildung 4: Das O2C®-Gerät, Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen. Quelle: [86]

Das O2C® (Oxygen to see®, Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen) ist ein optisches Diagnosegerät, welches über zwei Glasfasersonden folgende Parameter der Gewebepерfusion misst [86]:



- die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, μHbO_2 [%];
- die relative Hämoglobinmenge, rHb [AU]
- den relativen Blutfluss, Flow [AU]
- die Blutflussgeschwindigkeit, Velocity [AU].

Der Darstellungsmodus des O2C®-Gerätes zeigt die aktuellen Messwerte an und gibt gleichzeitig die Empfangsqualität der empfangenen Signale wieder (vgl. Abb. 9). Die angezeigten Werte sind Mittelwerte, die über einen Zeitraum von zwei Sekunden gebildet werden.

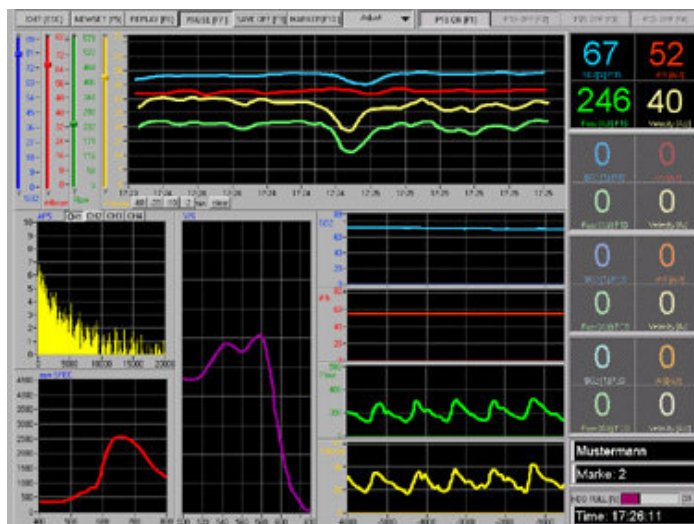


Abbildung 5: Darstellungsmodus des O2C®-Gerätes.

Quelle: LEA Medizintechnik GmbH, Gießen. [86]

Der dargestellte Modus zeigt rechts oben vier Fenster, die die aktuellen Werte der Variablen Sauerstoffsättigung (μHbO_2), relative Hämoglobinmenge (rHb), Flow und

Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) anzeigen. Das Gerät bietet die Möglichkeit, zwei Sonden anzuschließen, auf der Abbildung 4 ist nur eine Sonde angeschlossen. Bei unseren Messungen wurden die Werte der zweiten Messsonde in den vier Fenstern darunter angezeigt (siehe Abbildung 5). Im oberen Drittel befindet sich das Minutenfenster, das den zeitlichen Verlauf der gemessenen Parameter wiedergibt. Darunter in der Mitte werden die vier Variablen in einem Sekundenfenster angezeigt, was zur Beurteilung der Signalqualität dient. Das Fenster APS zeigt ein Histogramm der Geschwindigkeitsverteilung der Erythrozyten, darunter wird im RAW SPEC-Fenster das Rohspektrum des Weißlichtes abgebildet, welches zur Erkennung von Fremdlichteinflüssen z.B. OP-Lampen dient. Das VIS-Fenster zeigt eine Kurve, die den Oxygenierungsgrad des Hämoglobins im Bereich von 500-630 nm darstellt.

Die Sonden verfügen über zwei Lichtquellen: eine Lampe, die weißes Licht emittiert und eine Halbleiterdiode für das Laserlicht [86]. Für unsere Messungen an der Niere verwendeten wir eine Flachsonde (Typ LF-1) und für die Kontrollmessungen an der Mundschleimhaut eine Mikrosonde (Typ LM-10). Ihr übertragbarer und detektierbarer Wellenlängenbereich liegt bei 500-850 nm. Die Sonden erfassen einen Messbereich des Gewebes von einer Tiefe bis zu 8 mm. Für die Nierenmessungen bedeutet das, dass die gemessenen Werte hauptsächlich Aussagen über die Nierenrinde zulassen [86].

Die Strukturunterschiede des Gewebes führen möglicherweise zu Abweichungen der Messtiefe.

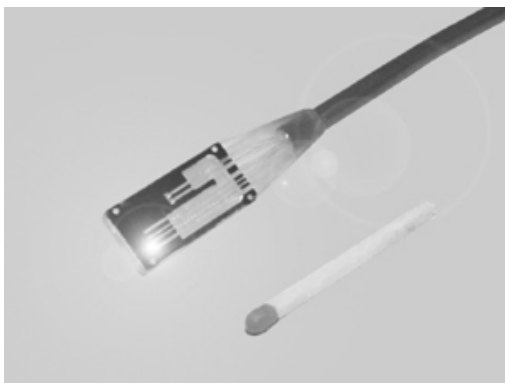


Abbildung 6: Flachsonde LF-1, ©LEA Medizintechnik GmbH Gießen. Die Sonde wurde zur Messung des Nierengewebes benutzt.

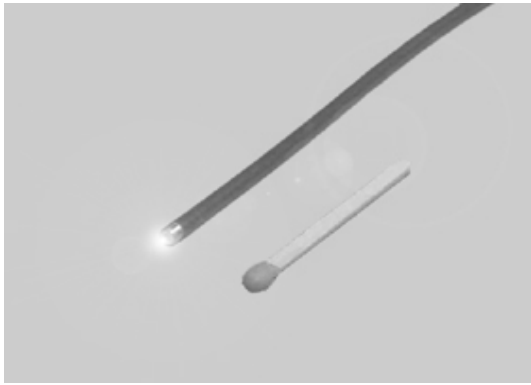


Abbildung 7: Die Mikrosonde LM-10, ©LEA Medizintechnik GmbH Gießen. Diese wurde buccal platziert, um Messungen an der Mundschleimhaut durchzuführen.

Die Methode ist nichtinvasiv und setzt sich aus zwei Prinzipien zusammen, der Weißlichtspektrometrie und der Laser-Doppler-Spektroskopie [86]. Diese werden im O2C®-Gerät simultan angewandt.

Die Weißlichtspektrometrie

Mit dieser Methode werden die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (μHbO_2) und die relative Hämoglobinmenge (rHb) bestimmt [86].

Es wird Weißlicht im Bereich 500 bis 800 nm erzeugt und ins Gewebe emittiert [134]. Weißlicht erfährt im Gewebe eine Streuung (an den Mitochondrien) und kann dort entweder absorbiert oder reflektiert werden [85]. Da Gefäße $>100\ \mu\text{m}$ das Licht komplett absorbieren, handelt es sich um Informationswerte aus dem kapillär-venösen Mikrozirkulationsgebiet, das ohnehin ca. 85% des Blutes beinhaltet [86]. Der Teil des rückgestreuten Lichts wird mit einer Glasfasersonde aufgefangen und im Gerät mit einem Miniaturspektrometer spektral ausgewertet [77]. Das eingestrahelte Licht wird durch die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, welches das Weißlicht unterschiedlich absorbiert, in seiner Farbe verändert. Arteriell Blut erscheint hellrot, venöses Blut nimmt dagegen eine blau-violette Farbe an [86]. Das heißt, die Farbveränderung von hellrot bis dunkelrot entspricht der Oxygenierungsveränderung von 100% Sauerstoffsättigung (SO_2) nach 0% SO_2 [77]. Aus der erfassten Lichtfarbe an der Oberfläche des gemessenen Gewebes lässt sich somit die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins exakt bestimmen [86] [77]. Die Messwerte des O2C werden mit Referenzspektren aus der Literatur verglichen (siehe Abbildung 8: Hämoglobinspektren. Absorption im sichtbaren und infrarot-nahem

Wellenlängenbereich (z.B. Oxygenierung im Bereich von 0 bis 100% variiert in Intervallen von 10%), ©LEA Medizintechnik GmbH [77] [97].) [77].

Durch die Lichtabsorption (Abschwächung des Lichts) des Hämoglobins im gemessenen Gewebenvolumen kann das O2C@-Gerät die relative Hämoglobinmenge (rHb) berechnen [86]. Je stärker das Licht durch das Hämoglobin absorbiert und somit rötlich eingefärbt wird, desto mehr Hämoglobin befindet sich im beleuchteten Gewebe [86] [77]. Die relative Hämoglobinmenge (rHb) ist somit ein Maß sowohl für die Füllung der Gefäße mit Hämoglobin und die Gefäßdichte, erfasst also die Gesamtheit aller Erythrozyten [85]. Die Einheit AU ist in diesem Fall also gleichzusetzen dem gemessenen Partikelvolumenstrom [86].

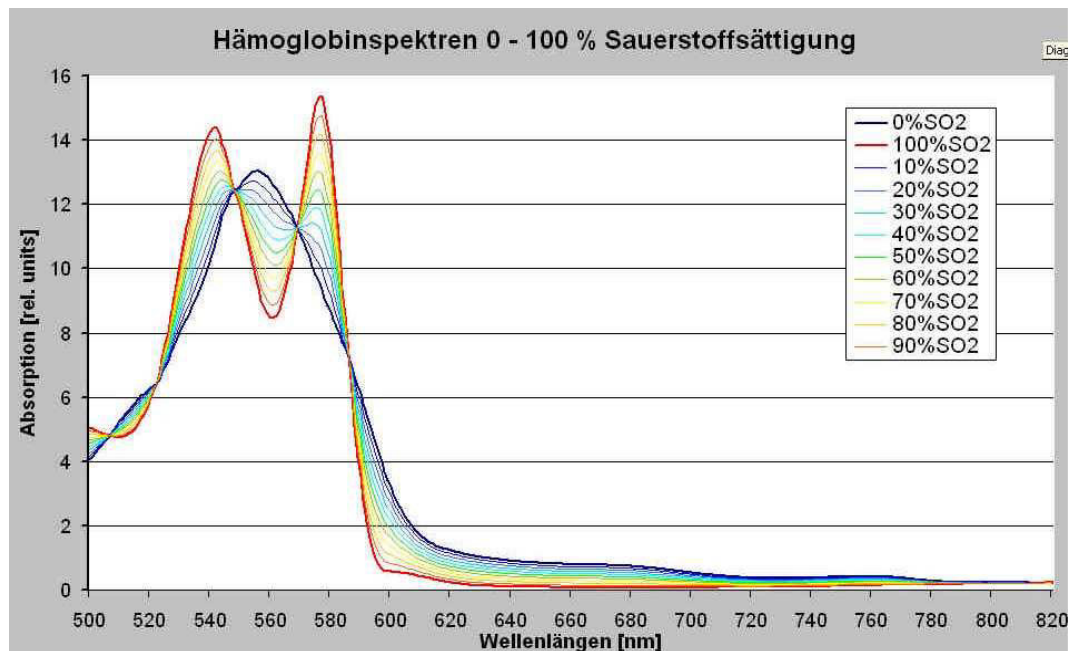


Abbildung 8: Hämoglobinspektren. Absorption im sichtbaren und infrarot-nahem Wellenlängenbereich (z.B. Oxygenierung im Bereich von 0 bis 100% variiert in Intervallen von 10%), ©LEA Medizintechnik GmbH [77] [97].

Laser-Doppler-Spektroskopie

Dieses Verfahren dient der Ermittlung des Blutflusses (Flow) und der Blutflussgeschwindigkeit (Velocity) im Gewebe [86].

Die Laseremission über eine Diode im cw-Modus hat einen Wellenlängenbereich von ca. 830 nm (nah-infrarotes Licht) und eine Leistung von 30 mW [86] [77].

Die Lichtausbreitung im Gewebe erfolgt analog dem Weißlicht und wird durch die Mitochondrien in alle Richtungen gestreut [77]. Dadurch entsteht immer auch ein Lichtvektor, der die Richtung der Erythrozytenbewegung zeigt, so dass alle bewegten Erythrozyten erfasst werden können [77]. Der Lichtdoppler kann also den Blutfluss in einem komplexen Kapillarnetzwerk bestimmen, in dem sich Erythrozyten in vielen verschiedenen Kapillaren in viele unterschiedliche Richtungen bewegen [77].

Zu Grunde liegt der Methode der Dopplereffekt, der eine Frequenzänderung einer bewegten Quelle oder eines Empfängers beschreibt [5]. Dieser Effekt wurde von Christian Doppler (1803-53) erstmals entdeckt [21]. Fällt das Laserlicht, welches von der O2C®-Sonde emittiert wird, auf bewegte Erythrozyten, so kommt es zu einer Frequenzverschiebung, zum sog. Doppler Shift im detektierten Laserlicht [85]. Aus der Dopplerfrequenz lässt sich die Fließgeschwindigkeit der Erythrozyten bestimmen, da die gemessene Frequenzverschiebung (in Hz) proportional dazu ist [77]. Diese Änderung des reflektierten Laserlichts ist ein Maß für die Geschwindigkeit (Velocity) der roten Blutkörperchen [85].

Der Blutfluss ist ein Maß für die Anzahl von Erythrozyten, die sich im Messvolumen der Sonde bewegen. Die Einheit AU ist gleichzusetzen mit dem gemessenen Partikelvolumenstrom, entsprechend der Anzahl der bewegten Teilchen x Hz Doppler Shift [77]. Der Blutfluss (Flow) im Kapillarnetz wird also durch die Summe der Erythrozyten und deren Fließgeschwindigkeit analysiert [85].

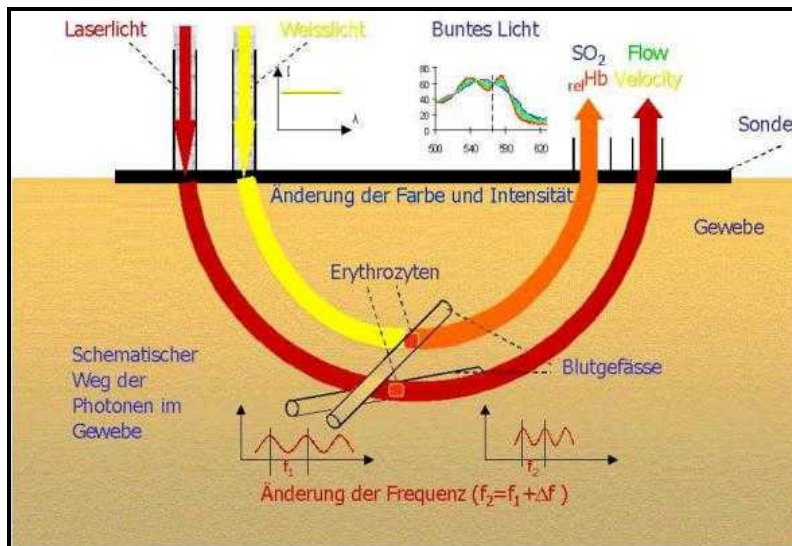


Abbildung 9: Messprinzip der Weißlichtspektrometrie und der Laser-Doppler-Spektroskopie. Das Weißlicht wird an den Mitochondrien gestreut. Mit der Farbveränderung des Lichtes durch das Hämoglobin, welches je nach Sauerstoffsättigung unterschiedlich stark ist, kann die Gewebeoxygenierung (μHbO_2) bestimmt werden. Ein Maß für die Gesamtblutmenge im beleuchteten Gewebavolumen ist die Intensität des reflektierten Lichtes (rHb). Die Frequenzverschiebung des Laserlichtes durch die bewegten Erythrozyten entspricht der Geschwindigkeit (Velocity). Der Blutfluss (Flow) in der Mikrozirkulation wird durch die Gesamtintensität des reflektierten Laserlichtes ermittelt, stellt also die Summe der Erythrozyten und deren Geschwindigkeit dar. Quelle: LEA Medizintechnik GmbH, Gießen [86]

4.3 Versuchsablauf: OP-Technik und intraoperative Messung

4.3.1 Nierenfreilegung und Nierenteilresektion

Die Operation erfolgte in Seitenlagerung des Patienten und begann mit einer Flankeninzision im 11. Interkostalraum. Nach der Durchtrennung aller Schichten der Bauchwand, wurde die sog. Gerota-Faszie eröffnet. Anschließend wurde die Niere frei präpariert und die Nierengefäße dargestellt. Mittels einer Gefäßklemme wurde die Nierenarterie temporär abgeklemmt. Die Tumorexzision erfolgte in kalter Ischämie. Dazu wurde die Niere mit Eiswasser und Eispackungen gekühlt. Nach einer Inzision der Nierenkapsel um den Tumor wurde dieser in toto mit Entnahme einer Sicherheitsmanschette zwischen 1-3 mm, jedoch mindestens 1 mm vom Tumorrand reseziert. Die intraoperative Schnellschnittuntersuchung gab Aufschluss über die Dignität des Tumors, den histologischen Subtyp und die Frage, ob die

Schnitttränder tumorfrei waren und der Tumor damit sicher im Gesunden entfernt wurde. Dann erfolgten die Blutstillung und der Verschluss des Parenchymdefektes durch gezielte Umstechung einzelner Blutungsquellen und durch das Aufbringen eines hämostyptischen Materials (Tachosil-Vlies) und evtl. Interposition von körpereigenem Fettgewebe, wodurch nach der Freigabe der Nierenarterie eine gute Hämostase gewährleistet war. Bei Eröffnung des Nierenhohlsystems erfolgten Rekonstruktion und Verschluss durch fortlaufende Naht. Sobald sich das Wundgebiet blut trocken zeigte, erfolgte nach Einlegen eines Drains der Wundverschluss.

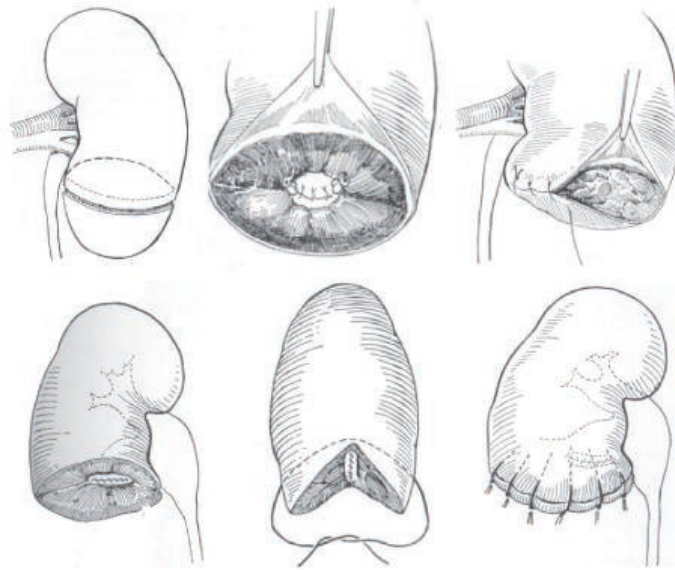


Abbildung 10: schematische Nierenteilresektion. Quelle: [19]

4.3.2 Vorbereitung und intraoperative Messung

Vorbereitend wurden die beiden Messsonden gründlich gereinigt und desinfiziert (Octenisept ®) und das O2C®-Gerät kalibriert. Die Flachsonde LF-1, die zur Messung direkt auf das Nierengewebe aufgesetzt wurde, erhielt vor Messbeginn eine sterile transparente Folie als sterile Hülle (Microtek Medical B.V., Niederlande).

Mit der Mikrosonde LM-10 wurde als Referenzmessung die Oxygenierung und Mikrozirkulation der Mundschleimhaut kontinuierlich während der gesamten Operation gemessen. Während der Messungen wurden die Sonden ruhig auf das Nierengewebe gelegt, ohne darauf Druck auszuüben, solange bis sich konstante Messwerte zeigten (ca. 20 sec), siehe Abbildung 11. In einem vorher definierten Arbeitsprotokoll wurden die genauen Messzeitpunkte (MZP) und Messorte festgelegt und dokumentiert. Beispielhafte Messungen zeigen Abbildung 12 und Abbildung 13.

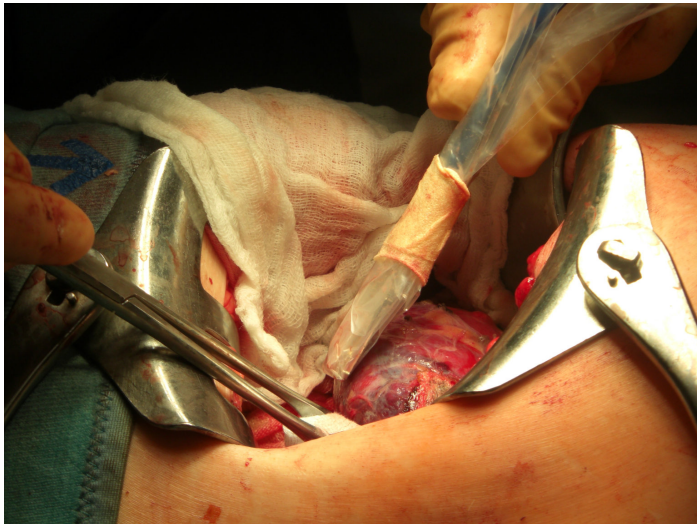


Abbildung 11: Intraoperative Messung mit der Flachsonde LF-1. Quelle: eigene Aufnahme

MZP 1: unmittelbar vor Abklemmung der Nierengefäße, nach Freilegung der Niere mit der Flachsonde LF-1 an 3 vordefinierten Stellen

- oberer Nierenpol
- Nierenmitte (gegenüber Nierenhilus)
- unterer Nierenpol

Messdauer je Messort: 10-20 Sekunden

Kontrollmessung der Mundschleimhaut mit der Mikrosonde LM-10
(kontinuierlich)

MZP 2: 5 Minuten nach Eröffnen der Gefäßklemme und Reperfusion, Messung an den vordefinierten drei Stellen mit der Flachsonde LF-1. Messdauer je Messort: 10-20 Sekunden

Kontrollmessung der Mundschleimhaut mit der Mikrosonde LM-10
(kontinuierlich)

MZP 3: 30 Minuten nach Eröffnen der Gefäßklemme und Reperfusion, Messung an den vordefinierten drei Stellen mit der Flachsonde LF-1. Messdauer je Messort: 10-20 Sekunden

Kontrollmessung der Mundschleimhaut mit der Mikrosonde LM-10
(kontinuierlich)

Demonstriert werden hier jeweils beispielhaft Messungen an der Niere zu zwei Zeitpunkten, nämlich 5 Minuten (Abbildung 12) und 30 Minuten nach

Reperfusionbeginn (Abbildung 13). Bei jeder Messung wurden die drei festgelegten Messorte an der Niere gemessen. Durch ein Umsetzen der Sonde entstanden Bewegungsartefakte.

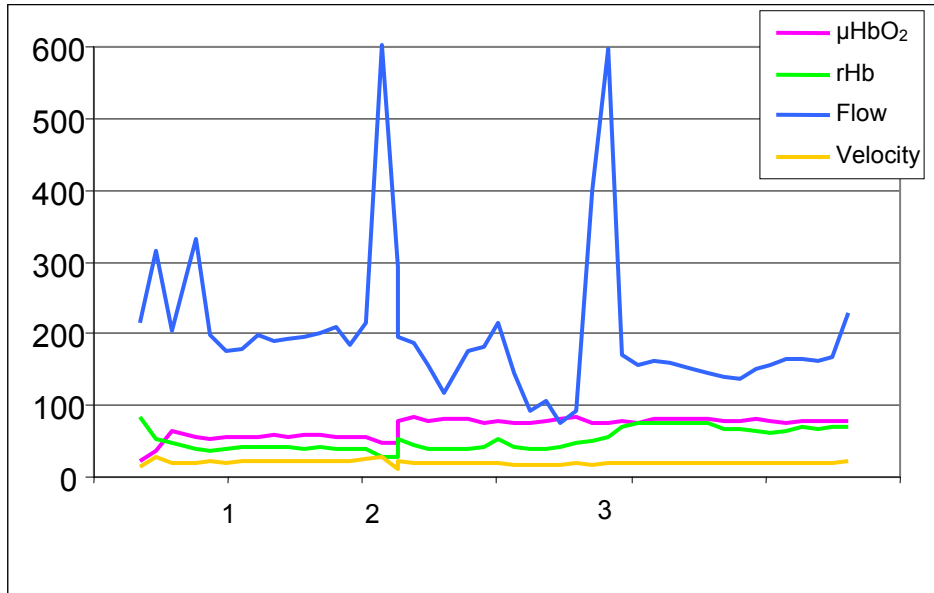


Abbildung 12: Beispielmessung des oberen Pols (1), der Nierenmitte (2) und des unteren Pols (3) 5 Minuten nach Reperfusion (durch Umsetzen der Sonde entstanden Bewegungsartefakte)

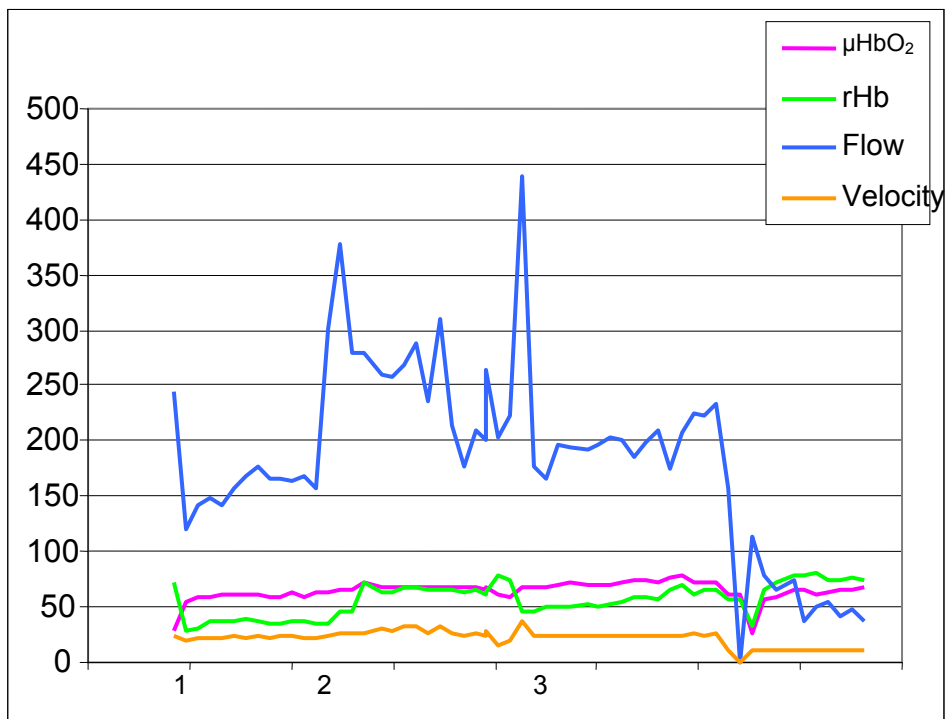


Abbildung 13: Beispielmessung des oberen Pol (1), der Nierenmitte (2) und des unteren Pols (3) 30 Minuten nach der Reperfusion (durch Umsetzen der Sonde entstanden Bewegungsartefakte)

Zeitgleich zu den drei Messungen wurden folgende makrozirkulatorische und anästhesiologische Werte dokumentiert:

- Systolischer und diastolischer Blutdruckwert, mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) (in mmHg)
- Herzfrequenz (1/min)
- Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximeter (S_pO_2 in %)
- Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2)
- Endtidales Kohlendioxid ($etCO_2$ in kPa)
- Gabe von vasoaktiven Medikamenten und Anästhetika

Die Messvariablen μHbO_2 , rHb, Flow und Velocity wurden aufgezeichnet und in folgenden Einheiten angegeben. Die Oxygenierung des Nierengewebes wird durch die **μHbO_2** in %, die relative Hämoglobinmenge wird durch **rHb** in AU (Arbitrary Units) dargestellt. Der mikrozirkulatorische Blutfluss wird durch den **Flow** und die Blutflussgeschwindigkeit des Kapillargebietes der Niere mit der **Velocity** bezeichnet. Beide Variablen werden ebenfalls mit den dimensionslosen AU als Einheit angegeben.

4.3.3 Erfassung von Daten und laborchemischen Parametern

Vor der OP wurden alle relevanten Personendaten und das letzte präoperativ durchgeführte Blutbild im Protokoll dokumentiert. Während der Operation wurde zeitnah zu den o.g. Messzeitpunkten eine Blutgasanalyse durchgeführt, deren Ergebnis ebenfalls auf dem Protokoll dokumentiert wurde. Nach den Messreihen wurden dann postoperativ alle relevanten Daten aus der Krankenakte erfasst. Dazu gehörten die Daten der Histopathologie (Tumorgroße, genaue Lokalisation, Art des Tumors), der postoperativen Laborwerte im Verlauf, insbesondere den Retentionsparametern.

Die Nierenfunktion kann anhand mehrerer Messwerte im Blut beurteilt werden. Dazu eignen sich der Serumkreatininwert, die Kreatinin-Clearance, und der Harnstoffwert. Die Konzentration des Kreatinins im Serum bzw. die endogene Kreatinin-Clearance repräsentieren jedoch am besten das Glomerulusfiltrat. Deshalb wurde der Kreatininwert als Funktionsparameter für die Nierenfunktion definiert. Die obere Normgrenze liegt im Serum bei Erwachsenen im Mittel bei 97 $\mu\text{mol/l}$.

4.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden zunächst mit dem Programm Office Excel 2003 ® (Microsoft ©) erfasst und anschließend mit dem Statistikprogramm SPSS für Windows 12.0 (© SPSS Inc.) ausgewertet. Für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden beide Programme genutzt. Quantitative Daten wurden mittels deskriptiver statistischer Verfahren untersucht. Weitere statistische Tests wurden je nach Datenlage und Normalverteilung der Werte durchgeführt.

Zunächst führten wir den Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung der Daten auf Normalverteilung durch. Normalverteilte Daten wurden mit dem t-Test ausgewertet, nicht normalverteilte Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. dem Wilcoxon-Test untersucht. Bestanden mehr als zwei Gruppen, die verglichen werden sollten, wurde die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) bei normalverteilten Daten angewandt.

Korrelationsanalysen wurden zur Überprüfung des Zusammenhangs von zwei Merkmalen durchgeführt. Für normalverteilte Werte wurde die Korrelationsanalyse nach Pearson, für nicht normalverteilte Merkmale die Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

Das Signifikanzniveau wurde durch die Irrtumswahrscheinlichkeit p dargestellt, wobei ein Wert von $p < 0,05$ als signifikant betrachtet wurde. Hatte das Ergebnis einen Wert von $p < 0,001$ wurde es als hoch signifikant beschrieben. Signifikante Werte wurden in den Tabellen fett markiert.

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Darstellung des Patientenkollektiv

In dieser Studie wurden Messungen an 45 Patienten durchgeführt, von denen ca. 76% ein Nierenzellkarzinom aufwiesen (Abbildung 14: Histologische Befunde der Nierentumoren der 45 untersuchten Patienten). Die weiteren demographischen Daten sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Demographische Darstellung der Patienten

| Demographie des Patientenkollektivs (n=45) | |
|--|------------------------|
| Alter (Jahre; MW \pm SD) | 64,4 \pm 11,9 |
| Geschlecht (männl./weibl.) | 32/13 |
| Gewicht (kg; MW \pm SD) | 84,1 \pm 15,8 |
| BMI (kg/m ² ; MW \pm SD) | 28,4 \pm 5,0 |
| ASA-Status (n; I/II/III) | 3/25/17 |
| Tumorgröße (cm; MW \pm SD) | 2,7 \pm 1,3 |
| Tumorlokalisation (uP/Mi/oP/Hi) | 9/22/12/1 |
| Ischämiezeit (min; MW \pm SD; Min - Max) | 15,7 \pm 9,2; 0 - 40 |

Histologische Befunde

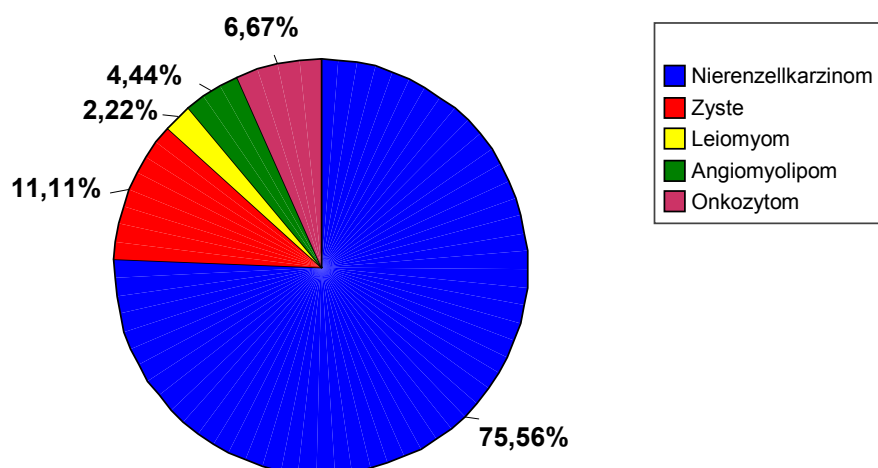


Abbildung 14: Histologische Befunde der Nierentumoren der 45 untersuchten Patienten

5.2 Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung

Die Gewebeoxygenierung (μHbO_2) und Mikrozirkulation (rHb, Flow, Velocity) an der operierten Niere wurden vor der Abklemmung der Nierengefäße (MZP 1) sowie 5 Minuten (MZP 2) und 30 Minuten (MZP 3) nach Eröffnen der Nierengefäße und anschließender Reperfusion gemessen.

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Variablen vor der Abklemmung (MZP 1) und 5 Minuten (MZP 2) nach Beginn der Reperfusion (t-Test)

| | MZP 1 | | | | | MZP 2 | | | | | |
|-------------------|-------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|----|-------|
| | n | Min | Max | MW | SD | n | Min | Max | MW | SD | p |
| μHbO_2 | 37 | 53 | 94 | 75 | 11 | 37 | 48 | 92 | 72 | 12 | 0,078 |
| rHb | 37 | 32 | 93 | 68 | 16 | 37 | 38 | 92 | 70 | 16 | 0,898 |
| Flow | 37 | 53 | 610 | 194 | 112 | 37 | 37 | 420 | 186 | 96 | 0,556 |
| Velocity | 37 | 13 | 50 | 23 | 6 | 37 | 11 | 33 | 22 | 6 | 0,538 |

Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der Variablen 5 Minuten (MZP 2) und 30 Minuten (MZP 3) nach Beginn der Reperfusion (t-Test)

| | MZP 2 | | | | | MZP 3 | | | | | |
|-------------------|-------|-----|-----|-----|----|-------|-----|-----|-----|-----|--------------|
| | n | Min | Max | MW | SD | n | Min | Max | MW | SD | p |
| μHbO_2 | 37 | 48 | 92 | 72 | 12 | 34 | 50 | 93 | 73 | 11 | 0,359 |
| rHb | 37 | 38 | 92 | 70 | 16 | 34 | 38 | 95 | 75 | 13 | 0,064 |
| Flow | 37 | 37 | 420 | 186 | 96 | 34 | 47 | 720 | 214 | 125 | 0,026 |
| Velocity | 37 | 11 | 33 | 22 | 6 | 34 | 12 | 30 | 23 | 5 | 0,157 |

Die Mittelwerte der Variablen waren nach Freigabe der Gefäße nach der Ischämiephase (MZP 2) nicht signifikant niedriger als vor der Abklemmung der Nierengefäße (MZP 1). Die Oxygenierung der Niere (μHbO_2) war 5 Minuten nach Reperfusion tendenziell niedriger als vor der Abklemmung (72 vs. 75%), während sich die Variablen des mikrozirkulatorischen Blutflusses und des regionalen Hb im Zeitverlauf nicht unterschieden (t-Test, vgl. Tabelle 3).

30 Minuten nach Freigabe der Nierengefäße und Reperfusionsbeginn (MZP 3) waren die Mittelwerte von μHbO_2 , rHb, Flow und Velocity höher als nach 5 Minuten (MZP 2).

Nach 30 Minuten Reperfusionphase hatte sich die Oxygenierung der Niere wieder leicht erholt, d.h. die Ausgangswerte vor der Abklemmung waren annähernd wieder erreicht. Es kam jedoch zu einem signifikanten Anstieg des mikrozirkulatorischen Blutflusses (Flow) um 15% (t-Test, vgl. Tabelle 4) im Sinne einer reaktiven Hyperämie.

Tabelle 5: Darstellung der Variablen vor der Gefäßabklemmung (MZP 1) und 30 Minuten nach Reperfusionsbeginn (MZP 3) (t-Test)

| | MZP 1 | | | | | MZP 3 | | | | | |
|-------------------|-------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-------|
| | n | Min | Max | MW | SD | n | Min | Max | MW | SD | p |
| μHbO_2 | 37 | 53 | 94 | 75 | 11 | 34 | 50 | 93 | 73 | 11 | 0,388 |
| rHb | 37 | 32 | 93 | 68 | 16 | 34 | 38 | 95 | 75 | 13 | 0,220 |
| Flow | 37 | 53 | 610 | 194 | 112 | 34 | 47 | 720 | 214 | 125 | 0,432 |
| Velocity | 37 | 13 | 50 | 23 | 6 | 34 | 12 | 30 | 23 | 5 | 0,861 |

Vergleicht man die Messvariablen vor der Abklemmung der Nierengefäße und 30 Minuten nach Reperfusion sieht man, dass die Ausgangswerte annähernd wieder erreicht sind. Es liegen keine signifikanten Unterschiede vor.

Deskriptive Darstellung der μHbO_2 des Nierengewebes im zeitlichen Verlauf

| μHbO_2 der Niere | n | Min | Max | MW | SD |
|-----------------------------|----|-----|-----|----|----|
| MZP 1 | 37 | 53 | 94 | 75 | 11 |
| MZP 2 | 37 | 48 | 92 | 72 | 12 |
| MZP 3 | 34 | 50 | 93 | 73 | 11 |

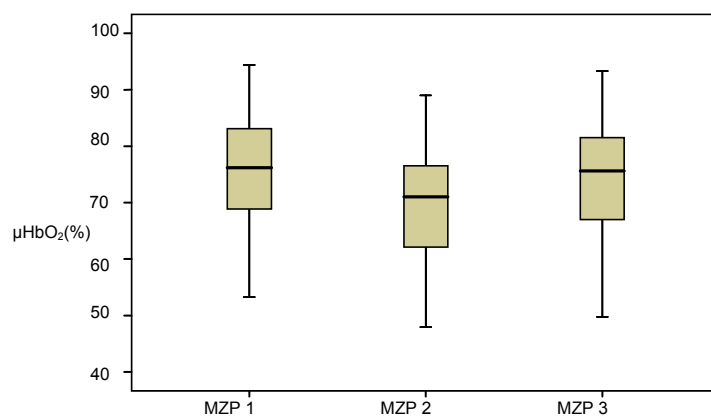


Abbildung 15: Darstellung der μHbO_2 des Nierengewebes im zeitlichen Verlauf

Zusammenfassend nimmt die Gewebeoxygenierung der Niere als Folge der Abklemmung und Ischämiephase unmittelbar nach der Freigabe der Nierengefäße und Reperfusionsbeginn zunächst leicht ab (MZIP 2), erholt sich dann aber im Verlauf der Reperfusionsphase (MZIP 3) wieder auf das Ausgangsniveau (Abb. 14).

Im Vergleich zu der Gewebesättigung der Gesamtniere war das Tumorareal, dass wir an 6 Patienten missten signifikant schlechter .

Tabelle 6: Vergleich der μHbO_2 zwischen Tumorareal und Restnieren zum MZIP 1

| μHbO_2 Restnieren | | | μHbO_2 Tumorareal | | | p |
|------------------------------|----|----|------------------------------|----|----|--------|
| n | MW | SD | n | MW | SD | |
| 37 | 75 | 10 | 6 | 68 | 9 | <0,001 |

5.2.1 Vergleich der Messwerte der Niere und der Mundschleimhaut

Die Oxygenierung des Nierengewebes war annähernd gleich wie die Oxygenierung der Mundschleimhaut. Signifikante Unterschiede ergaben sich in der Mikrozirkulation. Die Werte rHb und Flow in der Niere waren zu allen Messzeitpunkten signifikant höher als in der Mundschleimhaut (t-Test: $p < 0,001$).

| <u>MZIP 1</u> | Niere | | | Mundschleimhaut | | | p |
|----------------------|-------|-----|-----|-----------------|----|----|--------------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| μHbO_2 | 35 | 75 | 10 | 35 | 73 | 13 | 0,401 |
| rHb | 35 | 70 | 14 | 35 | 52 | 15 | 0,001 |
| Flow | 35 | 195 | 113 | 35 | 57 | 47 | 0,001 |
| Velocity | 36 | 23 | 7 | 36 | 16 | 5 | 0,001 |

| <u>MZIP 2</u> | Niere | | | Mundschleimhaut | | | p |
|----------------------|-------|-----|----|-----------------|----|----|--------------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| μHbO_2 | 37 | 72 | 12 | 37 | 73 | 13 | 0,654 |
| rHb | 37 | 70 | 16 | 37 | 48 | 13 | 0,001 |
| Flow | 37 | 186 | 96 | 37 | 62 | 48 | 0,001 |
| Velocity | 37 | 22 | 6 | 37 | 16 | 5 | 0,001 |

| <u>MZIP 3</u> | Niere | | | Mundschleimhaut | | | p |
|----------------------|-------|-----|-----|-----------------|----|----|--------------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| μHbO_2 | 33 | 74 | 11 | 33 | 73 | 14 | 0,911 |
| rHb | 33 | 74 | 13 | 33 | 47 | 15 | 0,001 |
| Flow | 33 | 219 | 124 | 33 | 59 | 58 | 0,001 |
| Velocity | 33 | 23 | 5 | 33 | 16 | 6 | 0,001 |

Abbildung 16: Vergleich der Nierenmesswerte mit der Mundschleimhaut zu den drei Messzeitpunkten

5.2.2 Korrelation von μHbO_2 und rHb in der Niere

MZP 1

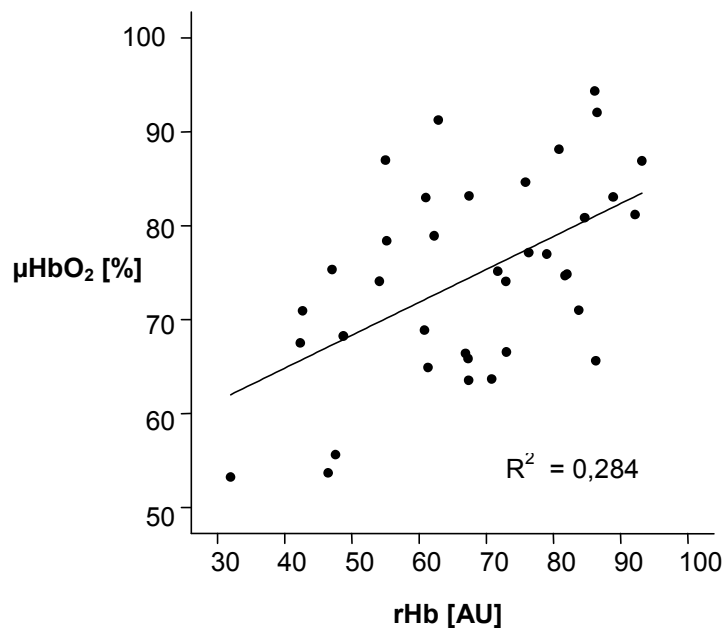


Abbildung 17: Korrelation der μHbO_2 und rHb zum MZP 1

Die Oxygenierung der Niere (μHbO_2) korrelierte signifikant mit dem lokalen Hb-Gehalt (rHb) zum MZP 1 ($p = 0,01$; $r = 0,533$) (Korrelationsanalyse nach Pearson). Mit anderen Worten: je höher der lokale Hb-Gehalt, desto höher die Oxygenierung des Nierengewebes. Bei den beiden Messungen nach Reperfusionbeginn gab es keine derartige Korrelation.

5.3 Mikrozirkulation und Makrohämodynamik

Tabelle 7: Statistische Beschreibung der Makrozirkulation vor und zu Beginn der Reperfusion

| | MZP 1 | | MZP 2 | | p |
|-----------------------------------|---------|---------|---------|-------|--------------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| Systol./Diastol. Blutdruck [mmHg] | 104/ 62 | 20/11,5 | 102/ 61 | 15/10 | 0,667/ 0,490 |
| MAP [mmHg] | 75 | 12 | 75 | 12 | 0,890 |
| Herzfrequenz [1/min] | 58 | 11 | 59 | 12 | 0,578 |
| $\text{S}_\text{p}\text{O}_2$ [%] | 98 | 0,8 | 99 | 0,8 | 0,536 |
| FiO_2 [%] | 51 | 8 | 51 | 8 | 0,579 |
| etCO_2 [kPa] | 5 | 0,5 | 5 | 0,4 | 0,723 |

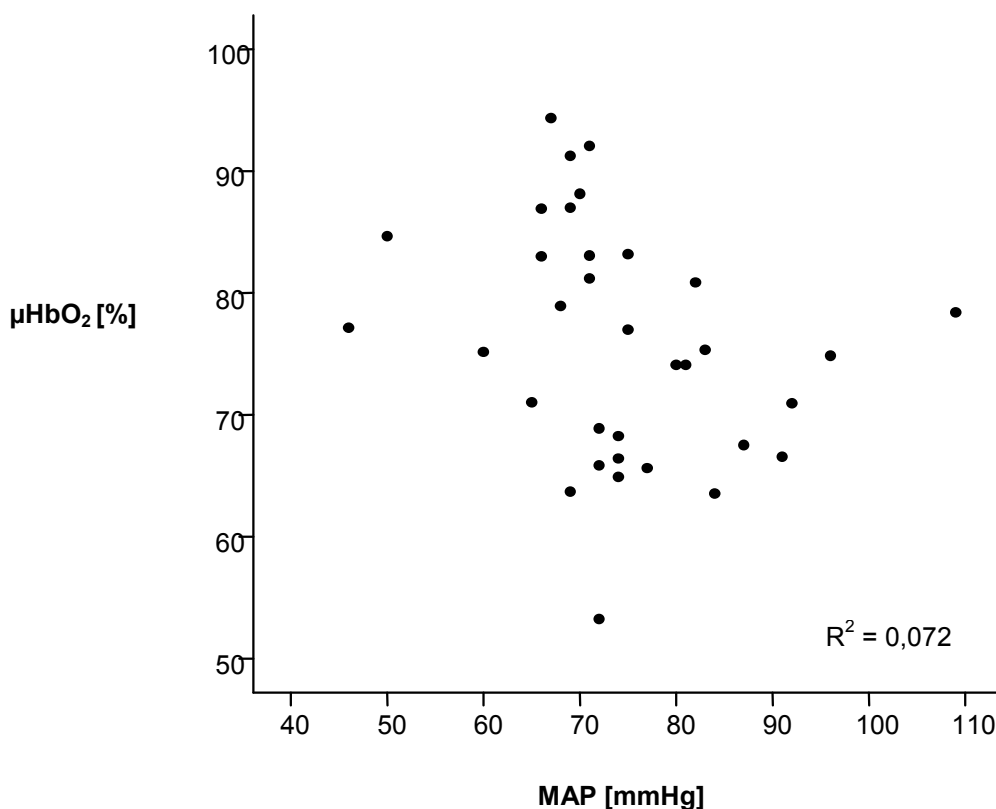
Tabelle 8: Statistische Darstellung der Makrozirkulation nach der Reperfusion

| | MZP 2 MW | SD | MZP 3 MW | SD | p |
|--------------------------------------|-------------|-------|-------------|-------|---------------------|
| Systol./Diastol. Blutdruck [mmHg] | 102/ 61 | 15/10 | 110/ 64 | 17/ 8 | 0,003/ 0,016 |
| MAP [mmHg] | 75 | 12 | 80 | 11 | 0,046 |
| Herzfrequenz [1/min] | 59 | 12 | 59 | 12 | 0,376 |
| S _p O ₂ [%] | 99 | 0,8 | 98 | 0,7 | 0,535 |
| FiO ₂ [%] | 51 | 7,8 | 52 | 8 | 0,242 |
| etCO ₂ [kPa] | 5 | 0,4 | 5 | 0,6 | 0,934 |

Die Hämodynamik unterschied sich direkt nach Beginn der Reperfusion nicht von den Ausgangswerten. Wesentliche Unterschiede ergaben sich bei dem Blutdruck 30 Minuten nach Reperfusionsbeginn, die Werte waren zum MZP 3 signifikant höher als zum MZP 2 (t-Test).

5.3.1 Korrelation von μHbO_2 und Perfusionsdruck der Niere :

Es bestand zu keinem Messzeitpunkt ein Zusammenhang zwischen dem Perfusionsdruck der Niere bzw. dem MAP und der Oxygenierung der Niere (μHbO_2). Dies ist beispielhaft für den MZP 1 dargestellt (Abbildung 18).

Abbildung 18: Korrelation von μHbO_2 der Niere und des MAP zum MZP 1

5.3.2 Metabolismus

Tabelle 9: Statistische Darstellung der Variablen der venösen Blutgasanalyse

| | MW | SD |
|---------------------|-----|------|
| pH-Wert | 7,3 | 0,04 |
| Hämatokrit [%] | 34 | 0,05 |
| Hämoglobin [mmol/l] | 7,3 | 1,1 |

Tabelle 10: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation der Mundschleimhaut bei Azidose (n=10) und normalem pH-Wert (n=8) vor der Abklemmung (MZP 1)

| | pH<7,36 | | | pH = 7,36 - 7,44 | | | p |
|-------------------|---------|---|----|------------------|---|----|-------|
| | MW | ± | SD | MW | ± | SD | |
| μHbO ₂ | 68 | | 14 | 75 | | 9 | 0,255 |
| rHb | 52 | | 18 | 48 | | 12 | 0,532 |
| Flow | 64 | | 60 | 51 | | 26 | 0,570 |

Bei saurer Stoffwechsellage war die Sauerstoffsättigung der Mundschleimhaut tendenziell niedriger (68%) als bei einem pH-Wert im Normbereich (75%). Die Messwerte unterscheiden sich jedoch nicht signifikant.

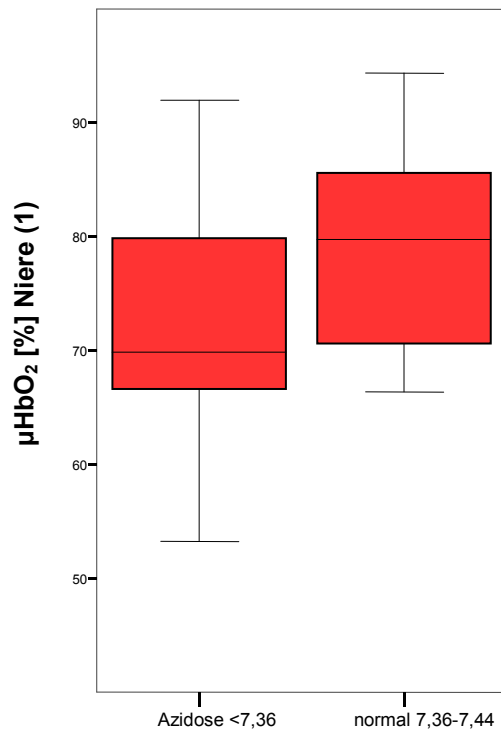
Tabelle 11: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation der Niere bei einem pH-Wert <7,36 (n=12) und einem pH-Wert 7,36-7,44 (n=8) vor der Abklemmung (MZP 1).

| | pH<7,36 | | pH = 7,36 - 7,44 | | p |
|-------------------|---------|-----|------------------|----|--------------|
| | MW | SD | MW | SD | |
| μHbO ₂ | 71 | 11 | 79 | 10 | 0,115 |
| rHb | 60 | 18 | 78 | 12 | 0,019 |
| Flow | 183 | 106 | 202 | 92 | 0,677 |

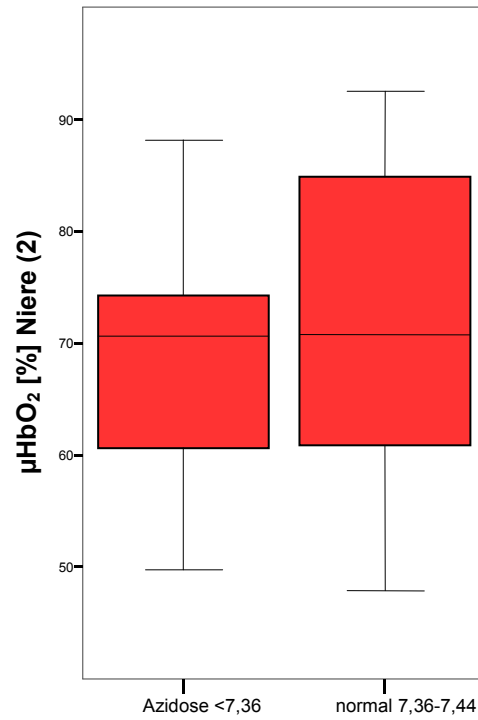
Tabelle 12: Tabellarische Darstellung der Oxygenierung der Niere (μHbO₂)

| | Azidose | | | normaler pH-Wert | | | p |
|-------|---------|----|----|------------------|----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| MZP 1 | 12 | 71 | 11 | 8 | 79 | 10 | 0,125 |
| MZP 2 | 13 | 70 | 12 | 10 | 72 | 15 | 0,720 |
| MZP 3 | 14 | 74 | 10 | 10 | 68 | 14 | 0,226 |

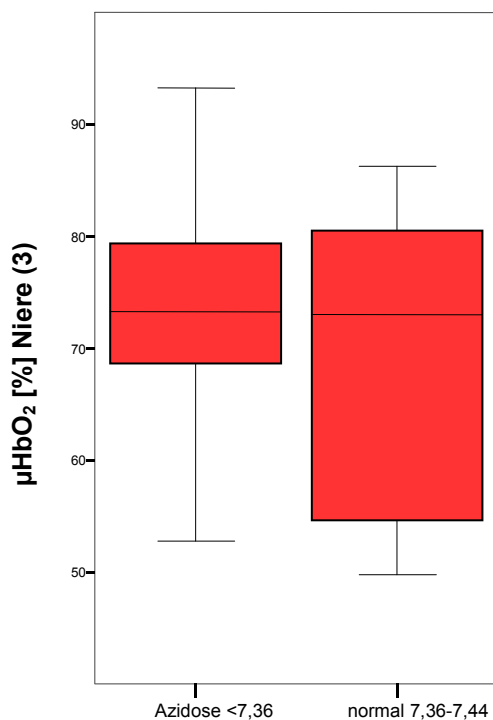
Die Oxygenierung des Nierengewebes ist ebenfalls tendenziell geringer bei der azidotischen Stoffwechsellage als bei normalem pH (71 vs. 79%). Auch hier sind die Unterschiede nicht signifikant.



**pH- Wert
(MZIP1)**



**pH- Wert
(MZIP2)**



**pH- Wert
(MZIP3)**

Abbildung 19 : Graphische Darstellung der Oxygenierung des Nierengewebes bei Azidose und normalem pH-Wert jeweils zum MZIP (1), (2) und (3).

5.4 Einflüsse verschiedener Faktoren auf die Mikrozirkulation, die Gewebeoxygenierung und postoperative Komplikationen

5.4.1 Anästhesiologische Variablen

5.4.1.2. Verwendung eines Periduralkatheters (PDK)

Insgesamt wurden bei n=37 Patienten ein PDK angelegt, 8 Patienten erhielten keinen PDK. Die μHbO_2 -Werte unterschieden sich weder in der Niere noch bei der Messung der Mundschleimhaut signifikant zwischen den Patienten mit bzw. ohne PDK (t-Test)(Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Nierenoxygenierung (μHbO_2); Tabelle 14: Tabellarische Darstellung der Oxygenierung der Mundschleimhaut (μHbO_2))

Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Nierenoxygenierung (μHbO_2)

| | PDK | | | kein PDK | | | p |
|-------|-----|----|----|----------|----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| MZP 1 | 30 | 75 | 11 | 7 | 75 | 11 | 0,986 |
| MZP 2 | 29 | 71 | 12 | 8 | 74 | 13 | 0,593 |
| MZP 3 | 31 | 73 | 12 | 3 | 72 | 9 | 0,920 |

Tabelle 14: Tabellarische Darstellung der Oxygenierung der Mundschleimhaut (μHbO_2)

| | PDK | | | kein PDK | | | p |
|-------|-----|----|----|----------|----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| MZP 1 | 28 | 72 | 12 | 7 | 76 | 16 | 0,521 |
| MZP 2 | 29 | 73 | 14 | 8 | 76 | 11 | 0,570 |
| MZP 3 | 30 | 74 | 15 | 3 | 70 | 11 | 0,688 |

5.4.1.3. Applikation von Vasokonstriktoren (Noradrenalin)

Die ggf. zur Stabilisierung des Blutdrucks notwendige Gabe eines Vasokonstriktors (in unserer Untersuchung Noradrenalin) hatte keinen Einfluss auf die gemessenen Variablen der Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung, weder an der Niere noch bei den Kontrollmessungen an der Mundschleimhaut (t-Test) (Abbildung 20: Graphische Darstellung der μHbO_2 der Niere (linke Abb.) und der Mundschleimhaut (rechte Abb.) zum MZP 1)

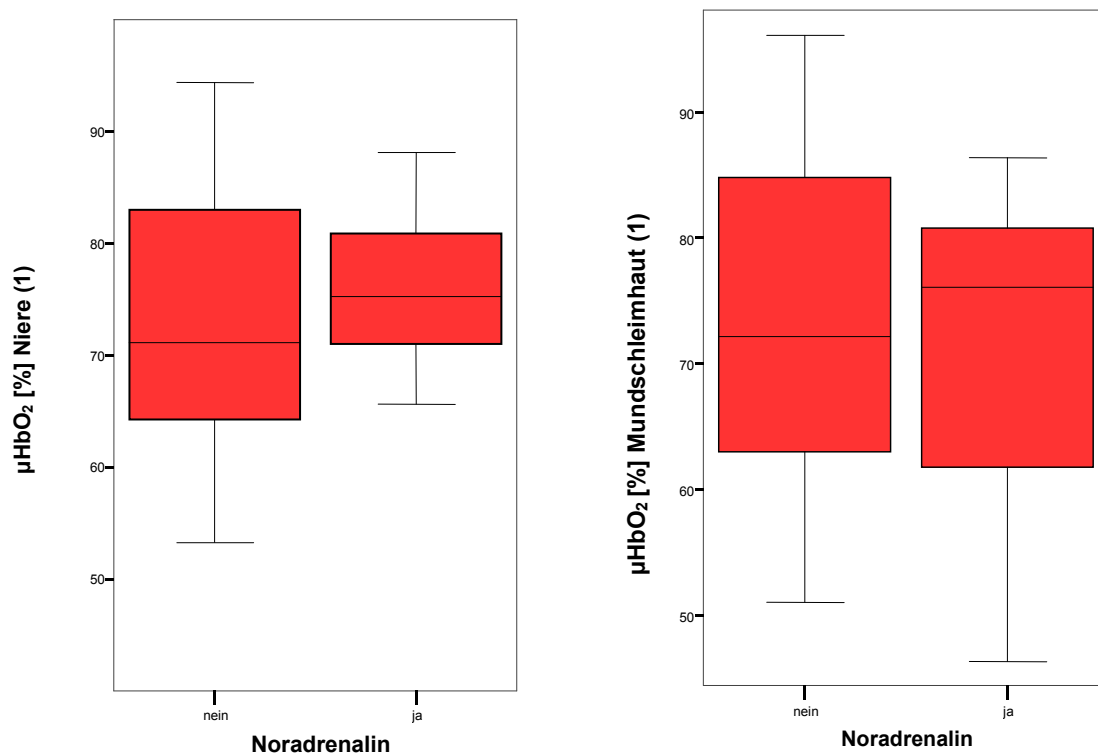


Abbildung 20: Graphische Darstellung der μHbO_2 der Niere (linke Abb.) und der Mundschleimhaut (rechte Abb.) zum MZP 1

Zum Messzeitpunkt 1 erhielten $n=17$ Patienten (38%) Noradrenalin, zum MZP 2 $n=23$ Patienten (51%) und zum MZP 3 insgesamt $n=21$ Patienten (47%) von insgesamt 45 Patienten.

Tabelle 15: Darstellung der μHbO_2 der Niere ohne und mit Applikation von Noradrenalin

| μHbO_2 Niere | kein Noradrenalin | | | Noradrenalin | | | p |
|----------------------------|-------------------|----|----|--------------|----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| MZP 1 | 20 | 73 | 13 | 17 | 77 | 7 | 0,722 |
| MZP 2 | 14 | 70 | 14 | 23 | 73 | 11 | 0,792 |
| MZP 3 | 14 | 73 | 12 | 20 | 73 | 11 | 0,702 |

Tabelle 16: Darstellung der μHbO_2 der Mundschleimhaut (MS) ohne und mit Applikation von Noradrenalin

| μHbO_2 (MS) | kein Noradrenalin | | | Noradrenalin | | | p |
|---------------------------|-------------------|----|----|--------------|----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| MZP 1 | 19 | 74 | 14 | 16 | 72 | 12 | 0,722 |
| MZP 2 | 14 | 74 | 15 | 23 | 73 | 13 | 0,792 |
| MZP 3 | 13 | 75 | 17 | 20 | 73 | 13 | 0,702 |

5.4.2. Urologische Einflussgrößen

5.4.2.1. Die operative Eröffnung des Hohlsystems

Bei der operativen Tumorresektion wurden bei n=19 der 45 Patienten das Hohlsystem der Niere eröffnet. Nach der Reperfusion (MZIP 2) betrug die μHbO_2 bei den Patienten mit dem zuvor eröffneten Hohlsystem im Mittel 68%, bei Patienten mit intaktem Hohlsystem hingegen im Mittel 74%. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (t-Test).

Es zeigte sich also ein Trend, dass die Gewebeoxygenierung tendenziell schlechter war, wenn das Hohlsystem der Niere eröffnet wurde, was als Indikator für die Schwere bzw. das Ausmaß des Eingriffs gesehen werden kann. Je größer also der Eingriff, desto schlechter scheint tendenziell die Gewebeoxygenierung des Nierengewebes zu sein. Bei MZIP 3 ist die μHbO_2 jedoch in beiden Gruppen annähernd wieder gleich.

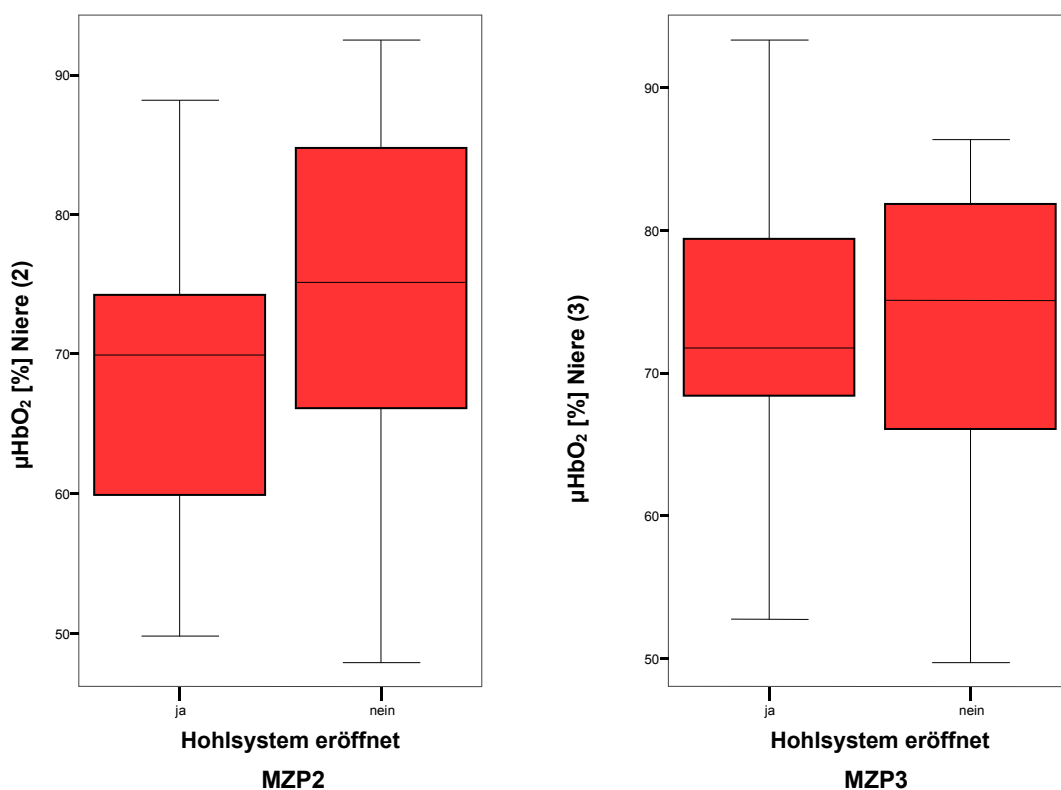


Abbildung 21: Darstellung der μHbO_2 der Niere während der Reperfusion (MZIP 2 und 3) bei eröffnetem und geschlossenem Hohlsystem.

Tabelle 17: Darstellung der Gewebeoxygenierung der Niere (μHbO_2) nach Reperfusion

| μHbO_2 | Hohlsystem eröffnet | | | nicht eröffnet | | | p |
|-------------------|---------------------|----|----|----------------|----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| MZP 2 | 14 | 68 | 11 | 20 | 74 | 12 | 0,124 |
| MZP 3 | 14 | 74 | 10 | 17 | 73 | 12 | 0,779 |

5.4.2.2 Einfluss der Ischämiezeit

Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der Gewebeoxygenierung der Niere (μHbO_2) nach Reperfusionsbeginn und unterschiedlicher Ischämiezeit

| Ischämiezeit: keine | | | | <20 Minuten | | | p |
|----------------------------|----|----|----|-------------|----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| MZP 2 | 4 | 80 | 9 | 20 | 70 | 12 | 0,109 |
| MZP 3 | 1 | 79 | . | 20 | 73 | 12 | 0,616 |
| Ischämiezeit: < 20 Minuten | | | | >20 Minuten | | | p |
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| MZP 2 | 20 | 70 | 12 | 12 | 74 | 12 | 0,402 |
| MZP 3 | 20 | 73 | 12 | 13 | 73 | 12 | 0,977 |

Bei n=7 Patienten wurde der chirurgische Eingriff ohne Abklemmung der Nierengefäße durchgeführt, die Abklemmungszeit lag bei n=22 Patienten unter 20 Minuten und bei n=15 über 20 Minuten, bei n=1 war die Abklemmzeit nicht mehr zu rekonstruieren. Die Ischämiezeit betrug also im Mittel 15,7 Minuten, mit einem Minimum von 0 Minuten und einem Maximum von 40 Minuten.

Patienten, bei denen keine Abklemmung und somit keine Ischämie stattgefunden hatte, hatten tendenziell eine höhere μHbO_2 als Patienten mit Ischämie. Allerdings fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (t-Test), vermutlich aufgrund der geringen Patientenzahl pro Subgruppe.

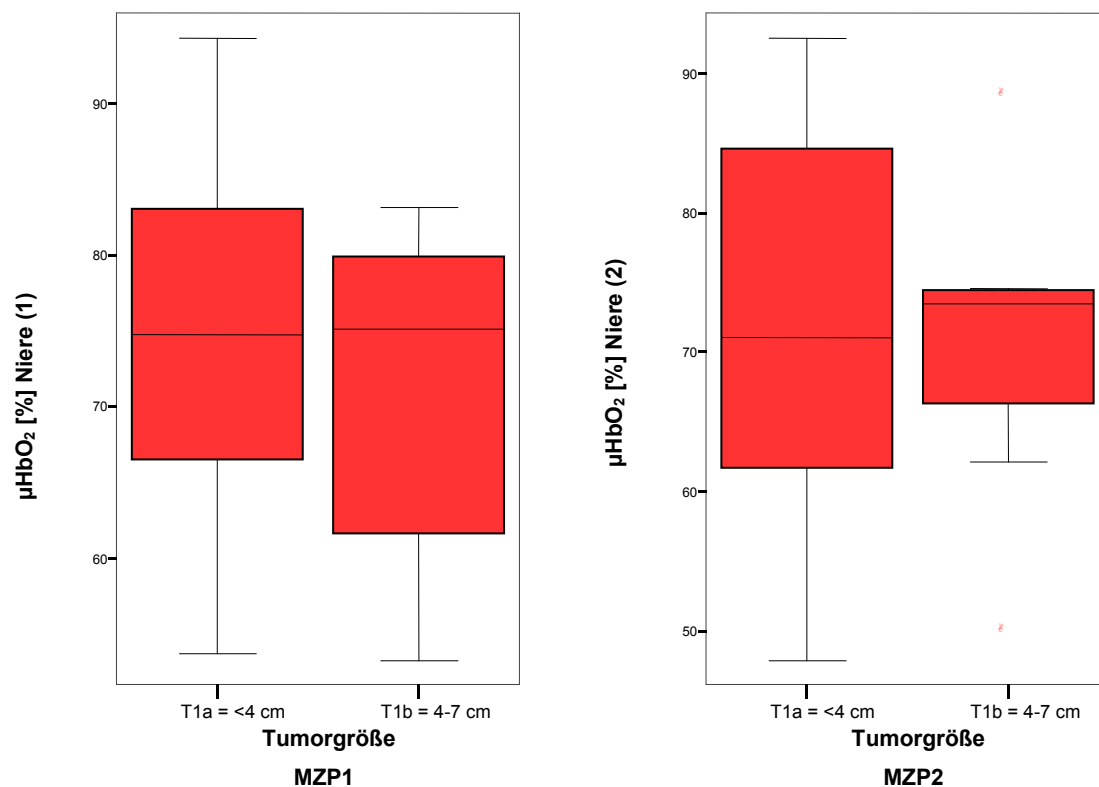
5.4.2.3. Einfluss der Tumorgröße

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Gewebeoxygenierung der Niere konnte nicht nachgewiesen werden (t-Test).

Allerdings waren die Messwerte bei den kleineren T1a- Tumoren tendenziell höher als bei den größeren T1b- Tumoren, und zwar zu allen Messzeitpunkten, also unabhängig von der Ischämiezeit und Reperfusion.

Tabelle 19: Darstellung der Gewebeoxygenierung (μHbO_2) der Niere bei T1a und T1b- Tumoren

| | T1a | | | T1b | | | |
|-------|-----|----|----|-----|----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | p |
| MZP 1 | 30 | 76 | 10 | 7 | 71 | 12 | 0,269 |
| MZP 2 | 30 | 72 | 12 | 7 | 70 | 12 | 0,734 |
| MZP 3 | 27 | 74 | 11 | 7 | 69 | 13 | 0,284 |



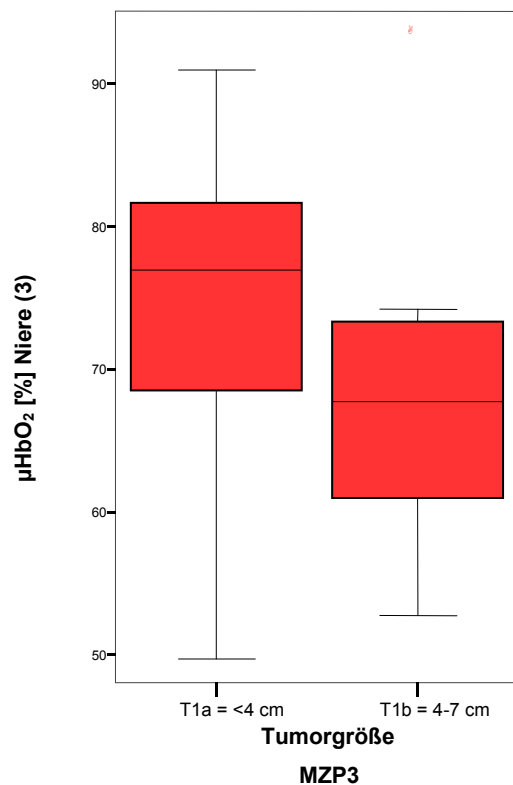


Abbildung 22: Darstellung der μHbO_2 zu den drei Messzeitpunkten (MZP) bei T1a und T1b - Tumoren

5.4.3. Postoperativer Verlauf der Nierenfunktion/ des Outcomes

5.4.3.1 Das Auftreten von postoperativen Komplikationen

Komplikationen traten bei 13% (n=6) der Patienten auf, bei 87% (n=39) der Patienten gab es hingegen keine postoperativen Komplikationen. Im Einzelnen traten bei n=2 Patienten postoperativ ein Nierenabszess auf, bei n=1 ein Retroperitonealabszess, bei n=2 wurden postoperativ ein Urinom bzw. eine Urinfistel diagnostiziert und bei n=1 trat postoperativ ein Weichteilemphysem auf.

Das Auftreten von Komplikationen stand in keinem Zusammenhang zu der gemessenen Oxygenierung des Nierengewebes (t-Test). Vor Abklemmung der Nierengefäße zum MZP 1 war der Mittelwert der Patienten, bei denen Komplikationen auftraten 68%, bei der Patientengruppe ohne postoperative Komplikationen lag die μHbO_2 hingegen bei 75%. Dieser Trend lässt immerhin einen

Zusammenhang vermuten, war aber aufgrund der geringen Patientenzahl der Subgruppen nicht signifikant.

Nach der Abklemmung und Reperfusionsbeginn trat eine Umkehrung der Sauerstoffsättigung auf, d.h. die μHbO_2 war tendenziell höher bei der Patientengruppe mit den auftretenden Komplikationen (t-Test).

Tabelle 20: Darstellung der Gewebeoxygenierung der Niere (μHbO_2)

| | Komplikationen | | | keine Komplikationen | | | p |
|-------|----------------|----|----|----------------------|----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| MZP 1 | 4 | 68 | 12 | 33 | 75 | 10 | 0,194 |
| MZP 2 | 5 | 76 | 12 | 32 | 71 | 12 | 0,377 |
| MZP 3 | 4 | 76 | 16 | 30 | 73 | 11 | 0,584 |

Zur Therapie der Komplikationen wurde bei n=2 Patienten eine Revisionsoperation durchgeführt, bei n=2 Patienten wurde eine Punktion und Drainage des Wundgebietes notwendig, und bei n=2 reichte eine Antibiotikatherapie als alleinige Maßnahme aus. Konsekutiv wurden n=2 Patienten nephrektomiert, um die vorliegenden Komplikationen zu beherrschen. Eine Hämodialyse war bei keinem Patienten notwendig.

5.4.3.2 Kreatininwert und die Nierenfunktion

Die präoperativen Kreatininwerte wurden zwischen 0 bis 6 Tage vor dem Operationstag bestimmt, bei 67% am präoperativen Tag. Die postoperativen Kontrollen wurden auch in einem Zeitraum vom 1. Tag bis zum 6. Tag nach der Operation bestimmt, die meisten Blutentnahmen erfolgten allerdings auch am ersten postoperativen Tag (49%). Danach variierten die weiteren Kontrollen stark, je nachdem, ob Komplikationen auftraten und wann der Patient entlassen wurde.

Die Serumkreatininwerte der Patienten mit den größeren T1b- Tumoren waren sowohl prä- als auch postoperativ tendenziell höher als die Werte der Patienten mit T1a- Tumoren. Ein Anstieg des Kreatininwertes ist nach chirurgischen Eingriffen generell zu erwarten, allerdings zeigt sich auch hier ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen, präoperativ betrug der Kreatininwert bei Patienten mit T1b- Tumoren im Mittel 103 $\mu\text{mol/l}$ vs. 87 $\mu\text{mol/l}$ bei T1a- Tumoren. Nach der Operation zeigte sich in beiden Gruppen ein Anstieg des Retentionsparameters, jedoch war auch hier ein größerer Anstieg bei den größeren Tumoren erkennbar (t-Test)(vgl. Tabelle 21).

Tabelle 21: Vergleich der Kreatininwerte bei T1a- und T1b- Tumoren

| Kreatinin | T1a | | | T1b | | | p |
|-----------|-----|-----|----|-----|-----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| prä-OP | 36 | 87 | 18 | 8 | 103 | 55 | 0,145 |
| post-OP | 31 | 124 | 50 | 6 | 173 | 80 | 0,052 |

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv traten postoperative Komplikationen in einer Häufigkeit von 13% auf. Während vor dem operativen Eingriff kein signifikanter Unterschied des Kreatinin -Ausgangswertes erkennbar war, stieg der Kreatininwert mehr an bei Vorliegen von Komplikationen, jedoch nicht signifikant ($p=0,268$) (Tabelle 22).

Tabelle 22: Vergleich der Kreatininwerte bei Patienten mit und ohne post- OP Komplikationen

| Kreatinin | Komplikationen | | | Keine Komplikationen | | | p |
|-----------|----------------|-----|----|----------------------|-----|----|-------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| prä- OP | 5 | 84 | 13 | 39 | 91 | 30 | 0,611 |
| post- OP | 6 | 156 | 75 | 31 | 127 | 53 | 0,268 |

Vergleicht man die Nierenfunktion anhand des Kreatininwertes bei einer azidotischen zu einer normalen Stoffwechsellaage liegt schon präoperativ ein signifikanter Unterschied vor. Bei einem normalen pH-Wert des Blutes sind die Kreatininwerte signifikant niedriger als bei einem sauren Milieu. Auch postoperativ bleibt eine Erhöhung bei Azidose bestehen (t-Test) (Tabelle 23, Abbildung 23).

Tabelle 23: Vergleich der Kreatininwerte bei azidotischer und normaler Stoffwechsellaage

| Kreatinin | Azidose | | | Normal-pH | | | p |
|-----------|---------|-----|----|-----------|-----|----|--------------|
| | n | MW | SD | n | MW | SD | |
| prä-OP | 17 | 100 | 39 | 10 | 77 | 11 | 0,031 |
| post-OP | 14 | 141 | 67 | 9 | 119 | 56 | 0,395 |

Es besteht nur eine geringe Korrelation der Kreatininwerte mit der Gewebeatmung der Niere mit $r=0,260$ ($p=0,126$) präoperativ und von $r=0,306$ ($p=0,120$) postoperativ.

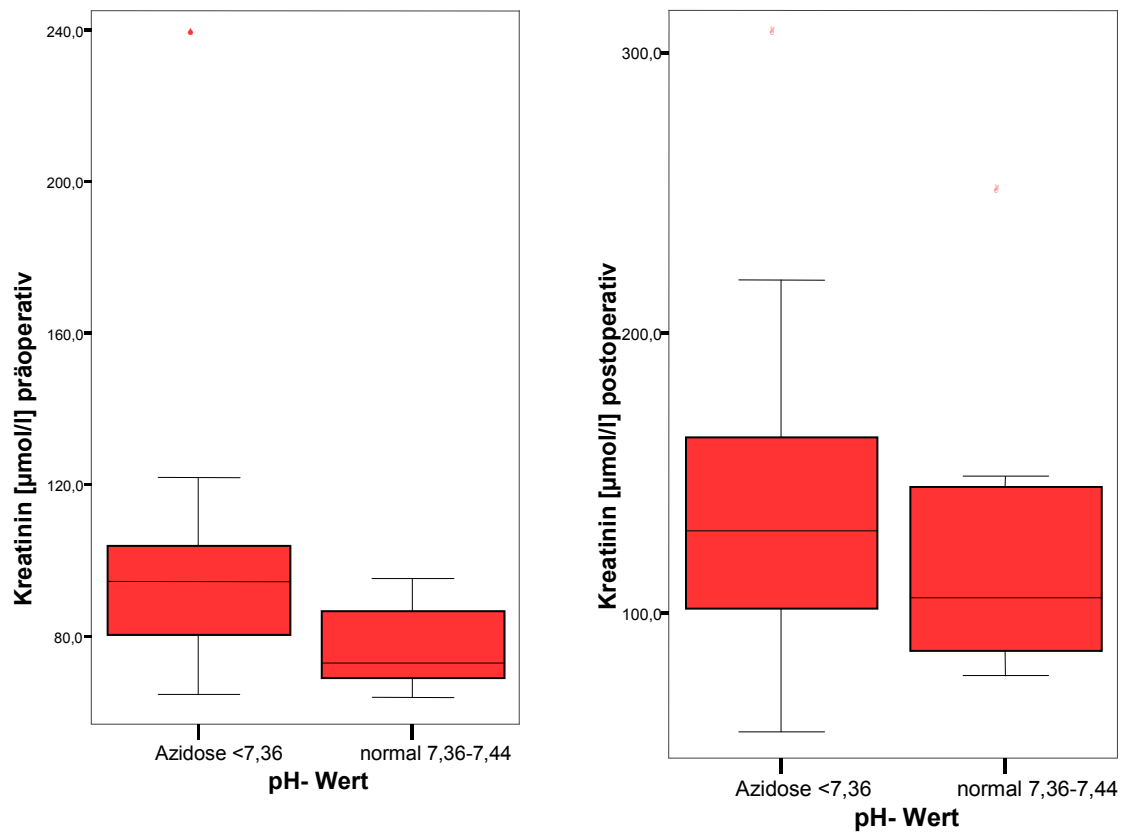


Abbildung 23: Vergleich der Kreatininwerte bei Azidose und normalem pH -Wert präoperativ (links) und postoperativ (rechts)

5.4.4. Multivariate Analyse

Es wurde mittels einer multivariaten Analyse ein komplexes Modell zur Darstellung des Zusammenhangs der einzelnen Variablen in Bezug auf die Messvariablen aufgestellt (Tabelle 24). Angegeben sind hier die p und β -Werte, also der Signifikanzwert p und der Regressionskoeffizient β , sowie das Bestimmtheitsmaß R^2 .

Tabelle 24: Einflüsse verschiedener Variablen auf die intraoperative Gewebeoxygenierung der Niere und der Mikrozirkulation (MZIP2).

| Einflußfaktoren | μHbO_2 | | rHb | | Flow | | Velocity | |
|------------------------|-------------------|--------------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
| | β | p | β | p | β | p | β | p |
| Alter | -0,743 | 0,112 | -0,730 | 0,631 | -0,577 | 0,741 | -0,555 | 0,662 |
| Geschlecht | -1,176 | 0,075 | -0,950 | 0,566 | -0,552 | 0,762 | -0,469 | 0,719 |
| BMI | 0,006 | 0,970 | 0,565 | 0,696 | 0,620 | 0,719 | 0,771 | 0,558 |
| ASA-Klassifikation | -0,592 | 0,172 | 0,213 | 0,903 | -0,573 | 0,789 | -0,553 | 0,720 |
| Ischämiezeit | -1,046 | 0,118 | 0,362 | 0,862 | -0,007 | 0,998 | 0,199 | 0,910 |
| MAP | 0,609 | 0,105 | -0,552 | 0,634 | 0,562 | 0,682 | 0,449 | 0,646 |
| pH-Wert | 0,760 | 0,125 | 0,254 | 0,875 | -0,362 | 0,853 | -0,394 | 0,777 |
| Hämatokrit | -1,604 | 0,066 | -0,642 | 0,727 | -0,215 | 0,919 | -0,301 | 0,842 |
| Kreatinin präoperativ | -0,118 | 0,719 | -0,273 | 0,918 | 1,113 | 0,736 | 1,190 | 0,625 |
| Kreatinin postoperativ | 1,286 | 0,153 | -0,580 | 0,864 | -0,514 | 0,899 | -0,685 | 0,812 |
| GFR | 1,172 | 0,169 | -1,246 | 0,723 | 0,235 | 0,954 | -0,076 | 0,979 |
| Tumorgroße | 0,984 | 0,078 | -0,327 | 0,802 | -0,224 | 0,885 | -0,299 | 0,788 |
| R^2 | 0,997 | | 0,786 | | 0,689 | | 0,846 | |

Es konnte ein geringer Einfluss auf die intraoperativen Messwerte von Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung durch das Geschlecht, den Hämatokritwert und die Tumorgroße festgestellt werden, allerdings liegen keine signifikanten Werte vor. Ein negativer Zusammenhang (negative β -Werte) konnten für das Geschlecht und den Hämatokrit gezeigt werden. Das bedeutet, dass bei Zunahme des Hämatokritwertes die Oxygenierung des Nierengewebes schlechter wird. Ein positiver Zusammenhang bestand zwischen μHbO_2 und Tumorgroße; die Zunahme der Tumorgroße war also mit einer Erhöhung der μHbO_2 der Restniere nach Resektion des Tumors assoziiert (MZIP 2).

6 Auswertung und Diskussion der Ergebnisse

Das Monitoring der Mikrozirkulation gewinnt zunehmend an klinischer Relevanz, da die Detektion von Störungen auf der Ebene der Mikrozirkulation einen wichtigen Grundstein pathophysiologischer Prozesse darstellt, und durch die verfügbare Messbarkeit somit eine Früherkennung von Störungen möglich wird, die die Voraussetzung für eine zeitnahe adäquate Therapie ist [149] [7].

In einer aktuellen Studie aus unserer Arbeitsgruppe zur Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an der transplantierten Niere konnte gezeigt werden, dass die intraoperativen Messungen an der Niere eine prognostische Aussagekraft für die postoperativen Funktionsaufnahme des Transplantates und somit einen wertvollen prädiktiven Wert besitzen [97].

In dieser vorliegenden Arbeit wurde die Oxygenierung des Nierengewebes und die Mikrozirkulation während der Durchführung von Nierenteilresektionen zur Tumorentfernung an 45 Patienten untersucht. Ziel der Arbeit war es, den Zusammenhang zur Makrozirkulation (Hämodynamik), verschiedenen anästhesiologischen und urologischen Verfahren, der Ischämiezeit und vor allem zu der postoperativen Komplikationsrate und Nierenfunktion zu analysieren.

In der hier vorliegenden Studie hatten ein Viertel des Patientenkollektivs benigne Tumoren, bei drei Viertel lag ein Nierenzellkarzinom vor. Diese Tatsache unterstützt außerdem die Methode einer nierenerhaltenden partiellen Resektion, da das tumorspezifische Outcome und Überleben wie schon beschrieben vergleichbar gut ist im Vergleich zur totalen Nephrektomie [84].

In dieser Studie wurde das O2C®-Gerät (LEA Medizintechnik, Gießen) verwendet, welches mittels Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie die Gewebeoxygenierung, sowie verschiedene mikrozirkulatorische Parameter aufzeichnet. Weiterhin wurde die intraoperative Anwendbarkeit des Verfahrens während partieller Nephrektomien am Menschen evaluiert.

6.1 Methodenkritik

Die zwei Messverfahren des O2C® -Gerätes, die Weißlichtspektrometrie und die Laser-Doppler-Spektroskopie, wurden schon in vorherigen Studien erfolgreich eingesetzt. Vor allem Untersuchungen am Gastrointestinaltrakt (Mund- und Magenschleimhaut), im Rahmen des Wundmanagements, und intraoperativ an der Leber ergaben, dass es sich um ein reproduzierbares und zuverlässiges Verfahren zur quantitativen Messung der regionalen Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation handelt [12] [79] [127].

Ein besonders wichtiger Vorteil des O2C®- Gerätes ist seine Non-Invasivität. Das gemessene Gewebe unterliegt keinem Trauma durch die Messsonden, die ohne Druck auszuüben über das zu messende Areal platziert werden. Die non-invasive Anwendung des O2C®-Gerätes beschränkt sich somit auf zugängliche Areale am menschlichen Körper, wie beispielsweise die Haut und Schleimhäute. Messungen an inneren Organen sind damit allerdings nur unter Operationsbedingungen und Freilegung dieser möglich. Bei unseren intraoperativen Messungen an der Niere wurde die Sonde ca. 10-20 Sekunden von dem Operateur an die festgelegten Nierenregionen gehalten, bis sich stabile Werte einstellten. Um umgebungsbedingte Störungen wie Bewegungsartefakte und Fremdlichteinfluss zu vermeiden, wurde während der Messungen die OP-Lampen weggedreht, an dem Gerät eine automatische Fremdlichtkorrektur durchgeführt, und die Sonde ruhig und ohne Druckausübung über dem Messort positioniert. Das O2C®- Messgerät wurde vor jeder Messserie neu kalibriert. Durch den sterilen Überzug der Sonde, der transparent war, wurde eine Kontamination des Wundgebietes vermieden. Allerdings besteht eine gewisse Abhängigkeit der Ergebnisse vom Anwender, d.h. unterschiedliche Untersucher können verschiedene Ergebnisse erhalten und man muss die Einschränkungen bzw. Störanfälligkeiten des Gerätes berücksichtigen. Deshalb beschränkten wir die Anwendung der Messsonden auf zwei erfahrene Operateure, um auch diese anwenderbedingte Limitation zu minimieren.

Die verwendeten O2C®- Sonden messen im Gewebe bis zu einer Tiefe von ca. 8 mm [86]. Somit wird in der vorliegenden Untersuchung mit dem O2C®- Gerät vor allem die Mikrozirkulation der Nierenrinde, die etwa bis zu 10 mm breit ist, detektiert [101]. Das Messverfahren erfasst daher überwiegend die Areale, die von der Ischämie besonders betroffen sind, was eine elektronenmikroskopische

Untersuchung an Rattennieren zeigte [169]. Dort zeigten sich sowohl bei warmer als auch bei kalter Ischämie vor allem Schäden im Bereich der Strukturen der Nierenrinde (proximale Tubuluszellen, glomeruläre Podozyten und peritubuläre Endothelzellen) [169].

Ein Problem bei den Messungen in dieser Studie war die Blutstillung der Wundfläche nach Tumorexzision. Zum Teil konnten die Messungen erst zu einem späteren Zeitpunkt oder zum Messzeitpunkt zwei gar nicht durchgeführt werden, da die Blutstillung Vorrang bot, und teilweise einige Zeit beanspruchte. Blut auf der Organoberfläche stört zudem die Messungen und kann die Werte verfälschen, so dass wir immer optimale Messbedingungen abwarteten.

Für die Auswertung der Variablen μHbO_2 , rHb, Flow und Velocity wurden zunächst arithmetische Mittelwerte der Messwerte jedes einzelnen Messortes an der Niere gebildet (Messorte: oberer Nierenpol, Nierenmitte, unterer Nierenpol). Es wurden nur Werte berücksichtigt, die in einer stabilen Phase mit einer maximalen Abweichung von 5 % gemessen wurden. Aufgrund der Tatsache dass sich die Mittelwerte der drei Messorte an der Niere nicht signifikant unterschieden, wurde ein Gesamtmittelwert zu den Messzeitpunkten 1-3 gebildet.

Zusammengefasst eignet sich die Methode sehr gut, um non-invasiv und reproduzierbar Ergebnisse auf der Ebene der Mikrozirkulation zu bekommen, und ist zuverlässig in vivo und unter Operationsbedingungen einsetzbar. Sicherlich ein Grund dafür, dass es den Weg in die klinische Routine bisher noch nicht geschafft hat und bisher nur in einigen Studien zur Anwendung kam sind die hohen Anschaffungskosten des O2C© -Gerätes .

6.2 Ergebnisse der gemessenen Variablen/ Ischämie-/Reperfusionsschaden IRI

In der vorliegenden Studie zeigte sich erwartungsgemäß ein durch die Abklemmung der Nierengefäße bedingter leichter Abfall der Oxygenierung des Nierengewebes direkt nach Reperfusionsbeginn (MZP 2), der allerdings aufgrund der kurzen Ischämiedauer von durchschnittlich 16 Minuten statistisch nicht signifikant war. Ursächlich für den anfänglichen leichten Abfall der μHbO_2 könnte der durch die Abklemmung der Nierengefäße entstandene Sauerstoffmangel des Nierengewebes und damit erhöhte Bedarf an Sauerstoff in der frühen Reperfusionsphase sein. In der Messung 30 Minuten nach Reperfusionsbeginn waren die Ausgangswerte annähernd wieder erreicht. Daraus könnte man schließen, dass es bei derart kurzen Abklemmungszeiten zu einer schnellen Erholung des Gewebes kommt und kein irreversibler Ischämieschaden entsteht.

Es haben sich schon zahllose Studien mit durch Ischämie verursachten Reperfusionsschäden der Niere beschäftigt. In einer aktuellen Studie wurde untersucht, wie sich die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation nach Nierentransplantationen verhält [97]. Dort konnten Hinweise auf ein No-Reflow-Phänomen gezeigt werden, das bei langer Ischämiezeit (im Mittel 9h51Min) aufzutreten scheint. Es konnte anfänglich nur ein eingeschränkter Blutfluss beobachtet werden, der jedoch nach 30 Minuten signifikant anstieg [97].

In der vorliegenden Studie bei Nierenteilresektionen, also bei im Vergleich zu Nierentransplantationen relativ kurzer Abklemmzeit, zeigte sich nach Ischämiephase zum MZP 2 eine geringe Abnahme des Flow, der jedoch nach 30 Minuten signifikant anstieg (MZP 3). Dieser signifikante Anstieg des mikrozirkulatorischen Blutflusses (Flow) zum MZP 3 (30 Minuten nach Reperfusionsbeginn) ist vermutlich Ausdruck einer reaktiven Hyperämie im Rahmen der Reperfusion bei vorangegangener Ischämiephase.

Außerdem fanden wir eine positive signifikante Korrelation zwischen der Gewebeoxygenierung der Niere und dem lokalen Hämoglobingehalt (rHb). Dies deutet darauf hin, dass der rHb ein wesentlicher Faktor der lokalen Gewebeoxygenierung ist. Mit anderen Worten: je mehr beladene Sauerstoffträger vorliegen, desto höher ist die Oxygenierung des Nierengewebes. Allerdings scheint

auch der Hämatokrit einen Einfluss auf die Nierenoxygenierung zu haben. In der multivariaten Analyse zeigte sich eine Tendenz für einen Zusammenhang des Hämatokrits und der Oxygenierung des Nierengewebes. In der Analyse zeigte sich eine schlechtere Oxygenierung des Nierengewebes bei einer Zunahme des Hämatokritwerts. Durch einen höheren Hämatokritwert könnte die Blutviskosität derart zunehmen, dass sich der Blutstrom verlangsamt und es in Folge dessen zu einem verzögerten Austausch von Sauerstoff führen könnte, welcher zu einer Abnahme der μHbO_2 im Gewebe führen könnte.

Als Referenz zu den Messwerten an der Niere wurde die Oxygenierung und Mikrozirkulation auch an der Mundschleimhaut kontinuierlich gemessen und zeitgleich zu den Messungen am Nierengewebe aufgezeichnet. Auf die Nierenperfusion entfallen ca. 20 - 25% des Herzminutenvolumens [163], so dass ein hoher Durchlauf und auch Austausch von sauerstoffbeladenen Erythrozyten vorliegt. Im Einklang hiermit traten signifikante Unterschiede in der Mikrozirkulation bei allen Messungen auf. Sowohl vor der Abklemmung der Nierengefäße als auch in der Reperusionsphase waren die Werte in der Niere signifikant höher als in der Mundschleimhaut. Diese Ergebnisse zeigen, dass das Nierengewebe auch auf Mikrozirkulationsebene stark durchblutet ist. Die Messungen der Oxygenierung (μHbO_2) an der Mundschleimhaut waren annähernd gleich in den Messreihen. Das bedeutet, dass die kurze Ischämiezeit an der Niere und auch perioperative Maßnahmen in dieser Studie keinen Einfluss auf die Perfusion und Gewebeoxygenierung der Mundschleimhaut hatten. Diese hat auch im Vergleich zu den Nieren ein viel kleineren Anteil am Herzzeitvolumen, so dass sich messbare Änderungen vermutlich erst sehr viel später zeigen, wenn der Gesamtorganismus schon deutlich kompromittiert ist. Diese Annahme wird auch durch eine Studie an Patienten im septischen Schock unterstützt. Dort konnte gezeigt werden, dass Patienten im septischen Schock in den tieferen buccalen Schleimhautschichten eine geringere Oxygenierung hatten als gesunde Probanden (78.3 vs. 91.1, $p < 0,001$) [127]. In unserer Studie scheint also die lokale kurze Ischämie an der Niere keinen relevanten Einfluss auf den gesamten Organismus zu haben, sonst würden vermutlich auch Veränderungen des Flow bzw. der Gewebeoxygenierung an der Mundschleimhaut auftreten.

6.3 Zusammenhang zwischen Makro- und Mikro-zirkulation

6.3.1 Hämodynamik

Der systemische Blutdruck (MAP) unterschied sich direkt nach Beginn der Reperfusion zum MZP 2 nicht von den Ausgangswerten. Lediglich 30 min. nach Beginn der Reperfusion war er signifikant angestiegen. Dieses Phänomen könnte Ausdruck einer schon abflachenden Narkosetiefe sein, da die Operation meistens kurz nach dem 3. Messzeitpunkt beendet werden konnte.

Die Oxygenierung des Nierengewebes (μHbO_2) korrelierte zu keinem Zeitpunkt mit dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP). Auch in der multivariaten Analyse konnte kein Zusammenhang nachgewiesen werden. Dies ist vermutlich Ausdruck einer erhaltenen Autoregulation der Niere. Die Niere kann bei Zunahme des intramuralen Drucks bei einem Anstieg des systemischen Blutdrucks mittels einer myogenen Vasokonstriktion ihre eigene Durchblutung steuern und den Widerstand der Nierengefäße dem Perfusionsdruck anpassen [83]. Dieser so genannte Bayliss-Effekt, also die Autoregulation der Blutversorgung der Niere, erlaubt ihr innerhalb eines mittleren systemischen Blutdrucks (MAP) von 70-180 mmHg sowohl die Durchblutung als auch die GFR annähernd konstant zu halten [62].

In einer Studie an Nierentransplantierten konnte gezeigt werden, dass die Gewebeer-oxygenierung der Niere von dem mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) abhing, was dort auf eine massive Schädigung des Gewebes aufgrund der langen Ischämiephase zurückgeführt wurde und als Ursache für die möglicherweise verloren gegangene Autoregulation der Niere gesehen wurde [97].

Die Tumorgröße unseres Patientenkollektivs betrug im Mittel 2,7 cm, was vermutlich zu klein war, um negative Auswirkungen auf die Mikro-zirkulation und Oxygenierung der Gesamtniere und damit auf die Autoregulation der Nierendurchblutung zu verursachen. Außerdem lagen in unserer Studie die Messwerte des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) immer im Bereich der Autoregulation der Niere, so dass wie oben dargelegt der Bayliss-Effekt vermutlich trotz Vorschädigung durch die Tumorerkrankung erhalten war.

6.3.2 Metabolismus

Wir untersuchten den Zusammenhang des peripheren pH-Wertes mit den Messvariablen von Mikrozirkulation und Oxygenierung an der Niere. Bei leichter pH-Verschiebung in den sauren Bereich (im Mittel pH=7,3) war die Oxygenierung sowohl der Mundschleimhaut als auch des Nierengewebes tendenziell geringer als bei normalem pH-Wert, jedoch lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Hier kommt vermutlich der so genannte Bohr-Effekt zum Tragen, benannt nach dem dänischen Physiologen Christian Bohr (1855-1911). Der Bohr-Effekt bezeichnet die Abhängigkeit der Sauerstoffaffinität des Hämoglobin von Kohlendioxid, der Temperatur, einer pH-Änderung und von 2,3-Bisphosphoglyzerat [62]. Eine saure Stoffwechsellaage bedingt somit eine verminderte Affinität und folglich eine leichtere Abgabe von Sauerstoff an das periphere Gewebe und sinkt dementsprechend im gemessenen Hämoglobin ab. [62]. Durch die Kühlung der Niere in unserer Studie konnte der Effekt vermutlich verringert werden, da bei Abnahme der Temperatur genau entgegengesetzt durch eine erhöhte O₂-Affinität des Blutes eine erschwerte Abgabe von Sauerstoff an das Gewebe auftritt.

Allerdings traten bei der lokalen Hämoglobinmenge (rHb) signifikante Unterschiede auf. Bei einer vorliegenden leichten Azidose im Blut (pH-Wert im Mittel 7,3) war der regionale Hb-Wert schon vor der Abklemmung der Nierengefäße signifikant niedriger als bei normaler Stoffwechsellaage. Dabei könnte eine Vasokonstriktion zugrunde liegen, zum Beispiel bedingt durch eine schon bestehende Niereninsuffizienz bei vorgeschädigter Niere, die zu einer Verschiebung des systemischen pH-Wertes in den sauren Bereich führen kann. Durch Hemmung der Na⁺/K⁺-ATPase kann es in Folge zu einem Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration kommen, die wiederum eine Vasokonstriktion bewirken kann [146]. Bei einer dadurch entstehenden schlechten Perfusionslage, in der zu wenig Sauerstoffträger (Hb) und somit zu wenig O₂ ins Gewebe kommt, resultiert durch den Sauerstoffmangel schließlich auch eine Gewebsazidose.

Auch die Abklemmung der Nierengefäße, durch die vorübergehend die Perfusion vermindert wird, und die zwangsläufig eine Ischämie verursacht, trägt zu einer Gewebsazidose bei. Wenn natürlich schon vorher eine schlechte Perfusion vorlag, kann eine Azidose im Gewebe schlechter ausgeglichen werden, als wenn es mehr Hämoglobin und somit Sauerstoffaustausch gäbe.

Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass die vorliegenden Analysen an venösem Blut durchgeführt wurden und nicht wie allgemein üblich an arteriellem. Einige frühere Studien untersuchten, inwieweit eine venöse BGA mit den Werten der arteriell abgenommenen Blutgase korreliert. In einer aktuellen Studie konnte eine gute Korrelation des pH-Wertes zwischen arteriellen und venösen BGA nachgewiesen werden [116]. Auch andere Studien in Notaufnahmen haben bereits Korrelationen, vor allem des pH, Bikarbonats (HCO_3^-) und BE festgestellt [71]. Allerdings eignet sich die venöse BGA nur für Trends, kann aber in der klinischen Diagnostik nicht die arterielle BGA komplett ersetzen [114]. Da in unserer Studie die Operationsdauer relativ kurz war und ein erhöhtes Risiko für Komplikationen durch eine arterielle Punktion besteht, führten wir keine arterielle Kanülierung durch, sondern analysierten venöses Blut. Angesichts der Studienlage, dass die venöse BGA mit der arteriellen gut korreliert (vor allem der pH-Wert), haben wir aus unseren Messungen Rückschlüsse auf die aktuelle Stoffwechsellage der Patienten geschlossen.

6.4 Einfluss verschiedener Variablen auf die Mikrozirkulation

6.4.1 Einfluss anästhesiologischer Maßnahmen

Verwendung eines Periduralkatheter

Durch die Applikation eines Lokalanästhetikums in den Periduralraum kommt es zu einer Sympathikusblockade. Diese bedingt eine Verbesserung der Durchblutung (vermutlich auch der Mikrozirkulation) durch Vasodilatation im betäubten Areal [152].

In einigen aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass die intraoperative Verwendung eines PDK Einfluss nahm auf die organbezogene Oxygenierung.

In einer Studie in der Kardiochirurgie zeigte sich ein signifikant besserer myokardialer Sauerstoff-Partialdruck nach Applikation von Ropivacain über einen thorakalen PDK (14.6 mmHg vs. 25.1 mmHg, $p < 0.0005$) [80].

In einer Studie an der Magenschleimhaut von Hunden wurde unter physiologischen Bedingungen nach Anlage eines thorakalen PDK in der Gruppe mit Applikation von Lidocain im Vergleich zu der Gruppe ohne Verwendung eines Lokalanästhetikums ein Abfall der Hämodynamik (MAP) und des Sauerstofftransports mittels Reflexionsspektrometrie gezeigt. Die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (μHbO_2) jedoch konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe aufrechterhalten werden [139]. Erst bei kompromittiertem Kreislauf sanken der MAP noch weiter ab und die μHbO_2 der Magenschleimhaut konnte nicht mehr stabil gehalten werden in der Lidocain- Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe [139]. Das heißt, es lagen bei stabilem Kreislauf bessere Oxygenierungswerte des Hb vor in der Lidocain- Gruppe, bei kompromittiertem Kreislauf dagegen waren die Sättigungswerte schlechter. Man könnte daraus schließen, dass durch die Vasodilatation durch die Periduralanästhesie zunächst eine bessere Oxygenierung im anästhesierten Bereich stattfindet, da auch mehr Blut in den vasodilatierten Gefäßen am Sauerstoffaustausch teilnehmen kann. Es zeigte sich jedoch in der genannten Studie, dass bei starkem Abfall des MAP eine schlechtere Gewebeoxygenierung in der Magenschleimhaut der Hunde auftrat. Dies könnte darin begründet sein, dass der starke Abfall des MAP eine Verlangsamung des Blutstromes zur Folge hat und somit den Stoffaustausch im Gewebe derart einschränkt, dass auch die Gewebesättigung messbar abnimmt.

Wir untersuchten, ob die Verwendung eines Periduralkatheters und die Applikation von Anästhetika (hier: Ropivacain und Sufentanil) über den Katheter einen Einfluss auf unsere Messvariablen an der Niere oder in den Kontrollmessungen an der Mundschleimhaut der Patienten hatte. Dort zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen in beiden Untersuchungen. In einer Studie an gesunden Probanden wurde untersucht, welchen Einfluss eine peridurale Anästhesie mit Lidocain auf den renalen Blutfluss hat [154]. In dieser Studie nahm der renale Blutfluss nach Lidocaingabe leicht ab, zeigte jedoch keine signifikanten Veränderungen, solange der MAP im Rahmen der Autoregulation der Niere blieb [154]. Im Einklang damit traten auch in unserer Studie keine signifikanten Veränderungen in den Messreihen auf. Allerdings handelte es sich in der Studie um gesunde Probanden, in unserer Studie waren die Patienten aufgrund ihrer Tumorerkrankung nierenkrank. Aufgrund der Studienlage könnte man erwarten, dass eine verbesserte höhere Gewebesättigung durch die entstehende Vasodilatation auftreten könnte. Dies zeigte sich allerdings nicht in unseren Messungen. Wie in der genannten Studie lag auch in unserer Studie der MAP im Bereich der Autoregulation der Niere und es kam unter kontrollierten Operationsbedingungen zu keiner signifikanten Hypotonie, die eventuell zu einer Verschlechterung der Perfusion und konsekutiv Oxygenierung hätte führen können.

Die Verwendung einer Periduralanästhesie als bereits etablierte Methode scheint somit keine negativen Auswirkungen auf die Mikrozirkulation und Gewebeoxygenierung der Niere zu haben, vor allem bei einem MAP im Bereich 70-180 mmHg. Daher kann bei Patienten mit Nierenteilresektion zur peri- und postoperativen Schmerztherapie weiterhin die Periduralanästhesie empfohlen werden. Allerdings waren in unserer Studie die Subgruppen der Patienten klein, so dass eine Studie mit mehr Patienten sicher weitere Ergebnisse erbringen könnte um diese These weiter zu untersuchen.

Verwendung von Vasokonstriktoren (hier Noradrenalin)

In dieser Studie wurden zum Aufrechterhalten eines stabilen systemischen Blutdrucks Noradrenalin als Vasokonstriktor verwendet. In unserer Studie konnten keine signifikanten Unterschiede der Nierenoxxygenierung zwischen der Patientengruppe, die Noradrenalin erhielt und der Gruppe, die keine

Vasokonstriktoren benötigte, gefunden werden. Das heißt, dass die Gabe von Noradrenalin auf die Organperfusion und Oxygenierung der Niere in unserer Studie keinen Einfluss nahm.

Einige Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss von Vasokonstriktoren auf die Mikrozirkulation und Oxygenierung im Gastrointestinaltrakt. In einer Studie, in der die Oxygenierung des Hämoglobins und des mikrozirkulatorischen Blutflusses an der Mundschleimhaut (sublingual) an 15 Patienten während kardiopulmonaler Bypassoperationen (also mit konstantem systemischen Blutfluss) mit dem O2C®-Gerät gemessen wurden, wurde untersucht, welchen Einfluss unterschiedliche Perfusionsdrücke durch die Gabe des Vasopressors Phenylephrin auf die Mikrozirkulation der Mundschleimhaut hatten [94]. Durch die Operation bzw. den Anschluss der Herz-Lungen-Maschine kam es zunächst zu einem Abfall des systemischen Sauerstofftransports, ohne dass eine Änderung der Mikrozirkulation der Mundschleimhaut auftrat [94]. Wurde der Blutdruck durch Phenylephrin angehoben, resultierte dadurch ein signifikanter Abfall des mikrozirkulatorischen Blutflusses, was vermutlich durch Vasokonstriktion der präkapillären Arteriolen zustande kam [94].

In einer anderen Studie an Hunden konnte gezeigt werden, dass die Effekte der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin auf die Oxygenierung und Mikrozirkulation der Magenschleimhaut abhängig waren von der Art des verwendeten Hypnotikums [140]. Bei einer Narkose mit Sevofluran konnte durch die Gabe von Noradrenalin ein Anstieg der gastralen Oxygenierung (μHbO_2) und des systemischen Sauerstofftransport DO_2 verzeichnet werden. Im Gegensatz dazu blieb μHbO_2 bei Applikation von Adrenalin gleich und DO_2 verdoppelte sich. Im Vergleich wurde bei Propofol als Hypnotikum kein Effekt der beiden Katecholamine auf die Oxygenierung (μHbO_2) beobachtet, lediglich Adrenalin erhöhte wieder den Sauerstofftransport DO_2 [140].

In einer weiteren Untersuchung an anästhesierten und beatmeten Schweinen wurden die Effekte von Vasopressoren (Adrenalin, Noradrenalin und Phenylephrin), die als Standard im klinischen Setting zur Behandlung einer Hypotension bei septischen Patienten appliziert werden, auf die Mikrozirkulation des Gastrointestinaltrakts analysiert [75]. In den Ergebnissen hatten die Vasopressoren Phenylephrin, Adrenalin und Noradrenalin keine Verbesserung der Mikrozirkulation in den meisten Abdominalorganen zur Folge, obwohl alle zu einer Erhöhung des

Perfusionsdrucks führten [75]. Adrenalin und Noradrenalin erhöhten außerdem den systemischen Blutfluss, wohingegen beide zu einer Verminderung des Blutflusses im Mesenterialgebiet, v.a. im Jejunum und Pankreas führten. Phenylephrin zeigte diesen Effekt nicht, sondern erhöhte zwar den systemischen Blutdruck ohne jedoch den Blutfluss quantitativ oder distributiv zu beeinflussen [75].

Diese Studien zeigen vor allem in Tierversuchen, dass es einen erheblichen Einfluss auf die gastrointestinale Perfusion und somit auch Gewebeoxygenierung geben kann. In unserer Studie verwendeten wir Noradrenalin, um einen stabilen systemischen Blutdruck aufrecht zu erhalten. In unseren Studie konnten wir jedoch keinen derartigen Einfluss des applizierten Noradrenalins auf die Nierenperfusion oder auf die Mundschleimhaut nachweisen.

6.4.2 Einfluss urologischer Parameter

Tumorgröße

Bei den kleinen T1a- Tumoren (<4cm) lagen höhere Werte der Gewebeoxygenierung des gesunden Nierengewebes vor als bei den größeren T1b- Tumoren, und zwar zu allen Messzeitpunkten unabhängig von Ischämie-/Reperfusion. Mögliche Ursachen dafür könnten sein, dass bei großen Tumoren bereits präoperativ die Niere stärker durch die Tumorerkrankung derartig geschädigt wurde, dass die Oxygenierung auf Ebene der Mikrozirkulation bereits vor Abklemmen der Gefäße bzw. Ischämie beeinträchtigt war. Außerdem könnte zusätzlich auch die kompliziertere und somit schwerwiegendere Resektion der großen Tumoren zu einem größeren Blutverlust und somit zu einer erheblichen größeren Schädigung der Restniere führen.

In vorausgegangenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Nierenzellkarzinome eine ausgeprägte Neovaskularisierung aufweisen, und somit das Tumorgewebe selbst eine starke Perfusion aufzeigt [124]. Dies konnte mittels Dopplersonographie, DTPM (Dynamic tissue perfusion measurement) nachgewiesen werden, wobei aufgrund der unterschiedlichen Vaskularisierung das Tumorgewebe von gesundem Gewebe gut zu unterscheiden war [124]. Die Sauerstoffsättigung im Tumorgewebe war in unseren Messungen signifikant geringer als in der Restniere. Bei unseren Messungen zeigten sich im Durchschnitt eine μHbO_2 von 68% im

Tumorareal (gemessen an 6 Patienten) vs. 75% an der Restniere zum MZP 1 (t-test $p < 0,001$). Der Grund hierfür ist vermutlich der hohe Stoffwechselumsatz der Tumorzellen und somit der rasche Verbrauch von Sauerstoff. Somit könnte diese Tatsache auch der Grund dafür sein, dass durch die großen Tumoren (T1b) die Restniere bereits durch eine Minderperfusion im Sinne eines sog. "steal" -Phänomen im Vorfeld geschädigt wurde und dadurch auch niedrigere Oxygenierungswerte aufwies.

In der multivariaten Analyse zeigte die Tumorgroße einen leicht positiven Einfluss auf die μHbO_2 . Je größer also der Tumorbefund, desto höher lag die μHbO_2 der Restniere nach der Resektion des Tumors zum MZP 2. Grund hierfür könnte sein, dass bei den großen Tumoren das "steal" -Phänomen wesentlich größer ist, und somit die Gesamtniere deutlich mehr beeinträchtigt als die kleineren Tumoren. Wird nun der Tumor reseziert könnte sozusagen folglich eine stärkere Hyperämie des verbleibenden Nierengewebes bei den großen Tumoren eintreten und sekundär eine stärkere Reperfusion durch die vorausgehende höhere Sauerstoffschuld bei dem deutlich mehr geschädigten restlichen Nierengewebe kommen, was auch die höheren Oxygenierungswerte direkt nach der Tumorresektion erklären könnte.

Ischämiezeit

Es zeigte sich der Trend, dass die Gruppe ohne Abklemmung der Nierengefäße tendenziell leicht höhere μHbO_2 - Werte zum MZP 2 und MZP 3 aufwies. Signifikante Unterschiede ließen sich nicht nachweisen, vermutlich aufgrund der geringen Patientenzahl pro Gruppe.

In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl bei Roboter-gesteuerten als auch bei laparoskopischen partiellen Nephrektomien ohne Abklemmung der Nierengefäße/ ohne Ischämiezeit postoperativ eine bessere Nierenfunktion (GFR -1,8% vs -14,9%) erreicht werden konnte, obwohl die Operationsdauer im Durchschnitt länger war (256 vs 212 min) [20]. Auch die Komplikationsrate war deutlich niedriger ohne Ischämiezeit (10% vs 20%) [43]. Allerdings traten keine signifikanten Unterschiede auf, wenn die Abklemmzeit der Kontrollgruppe kleiner als 30 Minuten war [43].

In einer Multizenterstudie wurden Ergebnisse verglichen bezüglich der Ischämiezeit bei partiellen Nephrektomien und verschiedenen Operationstechniken

[11]. Insgesamt wurde eine maximale warme Ischämiezeit von 20 Minuten und eine maximale kalte Ischämiezeit von 2 Stunden (besser max. 35 Minuten) empfohlen [11]. Die verschiedenen Operationstechniken (offene, laparoskopische und robotergesteuerte partielle Nephrektomie), hatten sehr unterschiedlichen Einfluss auf die Ischämiezeit und die postoperative Nierenfunktion (vom Zentrum bzw. Operateur abhängig) [11].

Im Einklang mit der Studienlage konnte auch in unserer Studie eine tendenziell höhere Gewebeoxygenierung am Nierengewebe gemessen werden, wenn keine Abklemmung der Nierengefäße stattfindet und es somit auch zu keiner Ischämie kommt. Allerdings werden Ischämiezeiten bis zu 30 min in kalter Ischämiezeit als tolerabel angesehen, so dass wir in unserer Studie mit durchschnittlich 16 min im tolerierbaren Bereich lagen.

Die Eröffnung des Nierenhohlsystems

Nach chirurgischer Eröffnung des Hohlsystems war die Gewebeoxygenierung der Niere direkt nach Reperfusionsbeginn geringer (68%) als ohne Eröffnung (74%), jedoch erholte sich die μHbO_2 im Verlauf auf annähernd gleiche Werte.

Die Eröffnung des Hohlsystems könnte als Ausdruck des Ausmaßes und der Schwere des Eingriffs gewertet werden. Sie ist bei einem ausgedehnten Befund (großer Tumor) unvermeidbar und bedingt dadurch einen größeren Schaden der Niere. Dies unterstreicht auch ein Artikel, der darauf hinweist, dass das Hohlsystem der Niere oftmals bei einer zentralen Tumorage oder bei großen Tumoren eröffnet werden muss, und dadurch auch eine größere Gefahr für Urinfisteln besteht [46].

Auch hängt die Abklemmzeit und somit die Dauer der Ischämie von dem intraoperativen Befund bzw. der dadurch ggf. längeren Operationsdauer ab. Das bedeutet, dass bei ausgedehntem Tumorbefund die Resektion komplizierter ist und einen größeren Schaden an der Restniere verursacht, was zu einer Verminderung der Perfusion und auch der Nierengewebeoxygenierung führen könnte.

6.5 Einfluss der intraoperativen Messwerte auf die postoperative Komplikationsrate und Nierenfunktion

6.5.1 Postoperative Komplikationen

Bereits vor der Abklemmung der Nierengefäße und der Tumorresektion zeigte die Gruppe, bei denen postoperativ Komplikationen auftraten, mit 68% eine niedrigere μHbO_2 als die Gruppe ohne postoperative Komplikationen mit einer μHbO_2 von 75%. Diese Werte lassen vermuten, dass eine ausreichende Oxygenierung des Nierengewebes vor postoperativen Komplikationen schützt. Es könnte ein Hinweis sein, dass eine bereits vorgeschädigte Niere, erkennbar an bereits präoperativ schlechterer Gewebeoxygenierung, ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen darstellt. Auch könnte man sich überlegen, ob es Möglichkeiten gibt, die Nierenoxygenierung vor der Resektion zu verbessern, um das Komplikationsrisiko zu senken.

Denkbar wäre zum Beispiel eine ischämische Präkonditionierung durch wiederholtes Herbeiführen kurzer Ischämiephasen, um das Gewebe unempfindlicher gegenüber einer längeren Ischämiephase zum Beispiel im Rahmen der Nierenteilresektion zu machen. Diesbezüglich konnte dieser Effekt jedoch bisher nur in Studien am Rattenmodell gezeigt werden, an Großtiermodellen jedoch nicht, so dass weitere Studien nötig sind, um diesen Effekt weiter zu untersuchen [136].

Auch könnte eine vorübergehende Beatmung des Patienten mit 100% Sauerstoff vor der Ischämiephase für eine bessere Sauerstoffsättigung führen, wodurch die Sauerstoffreserven erhöht werden könnten, so dass durch die Ischämiezeit der Abfall der Gewebesättigung vermindert werden könnte. Eventuell könnte auch ein "Blutdoping" vor der Operation eine Verbesserung der Gewebeoxygenierung bewirken, in dem der Patient zum Beispiel vorab Eigenblut/ Fremdblut transfundiert bekommt oder die Gabe von Erythropoetin zur Stimulation der Erythropoese, und somit die Menge an Sauerstoffträgern schon präoperativ erhöht wird. Dazu wären natürlich weitere Studien nötig.

Ein weiterer Ansatzpunkt könnte der Einsatz lokaler Vasodilatoren sein. Eine Studie an Fühgeborenen zeigte, dass die Gabe von Arginin-Vasopressin (AVP, ADH) eine Vasodilatation der renalen Gefäße verursachte und somit die GFR verbesserte, nebenbei wurde auch der systemische Blutdruck erhöht [70]. Auch die Gabe von Nitropräparaten könnte zu einer lokalen Vasodilatation führen, wodurch die renale

Perfusion verbessert werden könnte und dadurch evtl. eine Verbesserung der Gewebeoxygenierung resultieren könnte.

6.5.2 Kreatininwert und Nierenfunktion

In unserer Studie zeigten sich sowohl prä- als auch postoperativ höhere Kreatininwerte bei den größeren T1b- Tumoren. Daraus könnte man schließen, dass größere Tumore die Nierenfunktion schon im Vorfeld einschränken.

In einer Studie wurde eine Korrelation zwischen der Tumorgroße bei Nierenzellkarzinom und der Nierenfunktion gefunden [35]. Es wurden zwei Thesen aufgestellt. Auf der einen Seite könnte der Tumor das Nierenparenchym durch invasives Wachstum oder Verdrängung des gesunden Parenchyms direkt so weit schädigen, dass es zu einer Abnahme der GFR kommt. Außerdem könnte die Sekretion von bisher unbekannten Faktoren durch den Tumor die Nierenfunktion weiter einschränken [35]. Auf der anderen Seite, ausgehend davon, dass nicht die Tumorerkrankung selbst zu einer Niereninsuffizienz geführt hat, sondern diese primär zugrunde lag, und sekundär ein Tumorgeschehen begünstigte, spielen weitere pathophysiologische Prozesse eine Rolle. Durch die Nierenfunktionsstörung könnte das Tumorstadium durch das Ausschütten von Wachstumsfaktoren gefördert und dadurch eine inflammatorische Reaktion ausgelöst werden, die die Nierenfunktion weiter beeinträchtigt [35]. Es ist schon in epidemiologischen Studien nachgewiesen worden, dass sogar durch eine milde chronische Niereninsuffizienz ein höheres Risiko für eine maligne Tumorerkrankung im Urogenitaltrakt besteht [35].

Im Einklang mit dieser Studie konnten auch wir schon präoperativ eine Erhöhung der Kreatininwerte bei den größeren T1b- Tumoren verzeichnen. Auch scheint eine Azidose einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion zu haben. In unserer Studie zeigte sich bei Vorliegen einer leicht sauren Stoffwechsellage ein signifikant höherer Kreatininwert schon präoperativ. Oder anders herum betrachtet, hatten die Patienten präoperativ erhöhte Kreatininwerte, neigten sie eher zu einer venösen Azidose. Auch dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass schon im Vorfeld die Nierenschädigung bei größeren Tumoren oder auch bei einer schon vorhandenen Niereninsuffizienz mit azidotischer Stoffwechsellage deutlich größer ist, als bei der Patientengruppe mit den kleineren Tumoren oder normalem pH-Wert.

Allerdings wären noch weitere Studien mit mehr Patienten vonnöten, um näher zu untersuchen, welchen Einfluss die Tumore auf die Nierenfunktion haben, bzw. welche Faktoren auf Ebene der Mikrozirkulation bei einer Niereninsuffizienz eine Rolle spielen.

Ansatzpunkte könnten sein, vor allem die Nierenfunktion präoperativ möglichst gut vorzubehandeln und eine möglicherweise schon präoperativ bestehende Azidose bereits vor der Operation auszugleichen. Auch wäre die prä- oder perioperative Applikation nephroprotektiver Substanzen denkbar, wie zum Beispiel die Gabe von zinc-N-Acetylcystein. In einer Tierstudie an Nierentransplantaten von Ratten konnten während der gekühlten Lagerung der Nieren positive Effekte gezeigt werden. Es konnte der Zelltod und somit die Schädigung des Transplantatgewebes signifikant gesenkt werden, wenn vor der Konservierung mit der standardisierten University of Wisconsin solution (UWS), die Transplantate vorher mit kalter Zink-N-Acetylcystein-Lösung perfundiert wurden. [147]. Allerdings müssten dazu weitere Studien erfolgen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation während der Durchführung von offenen partiellen Nephrektomien im Rahmen einer Tumorresektion zu erfassen und zu untersuchen, welchen Einfluss die anästhesiologischen und urologischen Vorgehensweisen auf die Messvariablen ausüben und ob sich Zusammenhänge zur postoperativen Nierenfunktion und Komplikationsrate zeigen.

Mit dem O2C© -Gerät (LEA Medizintechnik, Giessen, Germany), einem kombinierten non-invasiven Verfahren aus Weißlichtspektrometrie und Laser-Doppler-Spektroskopie, wurden Messungen an insgesamt 45 Patienten durchgeführt. Es wurde die Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation (relative Hämoglobinmenge, Blutfluss, und Blutgeschwindigkeit) mittels Sonde an der Nierenoberfläche jeweils vor Abklemmung der Nierengefäße und 5 Minuten, sowie 30 Minuten nach Beginn der Reperfusion gemessen. Zeitgleich fanden Kontrollmessungen an der Mundschleimhaut statt, die auch parallel zu den Messungen an der Niere erfasst wurden. Unmittelbar nach Ende der Ischämie bzw. Beginn der Reperfusion zeigte sich erwartungsgemäß ein leichter Abfall der Nierenoxygenierung, der jedoch nicht signifikant war. Daraus könnte man schließen, dass eine kurze Ischämiezeit wie in unserer Studie (im Mittel 16 Minuten) keinen irreversiblen Ischämieschaden verursacht. Auch in anderen Studien wurden Ischämiezeiten bis 30 Minuten als tolerierbar angesehen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Tumorgroße einen entscheidenden Einfluss auf die Gewebeoxygenierung der Niere bzw. auf die Nierenfunktion zu nehmen scheint. Bei den kleineren T1a- Tumoren lagen bessere Oxygenierungswerte am Nierengewebe vor und das Kreatinin als Marker für die Nierenfunktion war (schon präoperativ) deutlich geringer als bei den größeren T1b- Tumoren. Auch eine azidotische Stoffwechsellage präoperativ zeigte schlechtere Kreatininwerte, so dass vermutlich zum einen durch den Tumor selbst, zum anderen durch die Niereninsuffizienz die Niere schon vor der Tumorresektion deutlich stärker geschädigt zu sein scheint. Vor allem lassen unsere Ergebnisse einen Zusammenhang der Nierenoxygenierung zu postoperativen Komplikationen

vermuten. Bei der Patientengruppe, bei der postoperativ Komplikationen auftraten, zeigten sich vor der Tumorsektion tendenziell eine niedrigere Nierenoxxygenierung. Somit implizieren die Ergebnisse einen möglichen Zusammenhang und lässt umgekehrt vermuten, dass eine schlechtere Nierenoxxygenierung vor der Resektion ein höheres Risiko für postoperative Komplikationen birgt.

Es gibt bereits einige tierexperimentelle Ansätze zur Nephroprotektion bzw. zur Verhinderung eines Ischämie-/Reperfusionsschadens an der Niere. Am ehesten ist hierbei an eine prä- oder perioperative Nephroprotektion zu denken. Es gibt einige experimentelle Ansätze zur Therapie des Ischämie-/Reperfusionsschadens (IRI). Zum Beispiel die Inhibition der Apoptose mittels Caspasehemmern, die Modulierung der Entzündungsreaktion, die Substitution von Anti-Thrombin III (AT III) und die Blockierung der Komplementaktivierung mittels monoklonalen Antikörpern [136]. Auch wäre an die Gabe von Radikalfängern zu denken, die zu einem Ischämie-/Reperfusionsschaden beitragen. Zum Beispiel wäre denkbar, die Applikation von Superoxiddismutase, N,N'-Dimethylharnstoff und Allopurinol vor der Ischämiephase. In einer Studie an Rattennieren zeigte sich ein deutlicher nephroprotektiver Effekt nach einer Ischämiezeit von 60 min [106]. In einer aktuellen Studie an Rattennieren konnte die präoperative Gabe von Everolimus den Ischämie-/Reperfusionsschaden bei Nierentransplantaten im Rattenmodell mit warmer Ischämie deutlich vermindern [126]. In Frage kommt auch die Substanz Kaffeesäurephenethylester (=CAPE, caffeic acid phenylethyl ester), die in einer aktuellen Studie einen protektiven Effekt bei einer Nephrotoxizität aufzeigte [4]. Interessant ist auch eine Studie an Mäusen, in der untersucht wurde, ob präoperatives Fasten einen Effekt auf den renalen Ischämie-/ Reperfusionsschaden (IRI) hat [67]. Dort zeigte sich, dass ein dreitägiges Fasten vor einem Ischämie-/Reperfusionsschaden zu schützen vermag, und zwar unabhängig von Alter, Geschlecht, Gewicht oder genetischen Faktoren [67].

Insgesamt war in unserer Studie die Patientengruppen relativ klein, d.h. es waren zu wenig Patienten in den einzelnen Subgruppen, so dass sich in den meisten Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede zeigten. Allerdings konnten wir einige Trends festhalten, die durchaus Hinweise auf mögliche Zusammenhänge und Auswirkungen vermuten lassen. Es müssten in weiteren, größer angelegten Studien diese Zusammenhänge weiter untersucht und mögliche Konsequenzen auf das

anästhesiologische und urologische perioperative Management analysiert werden. Außerdem gibt es einige experimentelle Ansätze zur Nephroprotektion bzw. zur Verhinderung eines Ischämie-/Reperfusionsschadens an der Niere, die jedoch alle noch weiterer Studien bedürfen, um eventuell in Leitlinien zur Behandlung von Nierentumoren zukünftig Berücksichtigung zu finden.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Abe Y, Okahara T: Control of renal blood flow. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 1983 Jul; 82(1): 1-10
- [2] Abouassaly R et al: What is the best treatment strategy for incidentally detected small renal masses? A decision analysis. *BJU International* 2001; 108, E223-E231.
- [3] Adkins KL, et al: Partial nephrectomy safely preserves renal function in patients with a solitary kidney. *J Urol*. Jan 2003, 169(1): 79-81
- [4] Akyol S, Ugurcu V, et al: Caffeic Acid Phenethyl Ester as a Protective Agent against Nephrotoxicity and/ or Oxidative Kidney Damage: A Detailed Systematic Review. Hindawi Publishing Corporation. *The Scientific World Journal*. Vol. 2014. Article ID 561971. 16 pages
- [5] Ballard MS: Doppler effect. *J. Acoust. Soc. Am.* Vol 127, Issue 3, p.1912-1912 (2010)
- [6] Basile DP: The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int*. 2007 Jul; 72(2): 151-6
- [7] Bauer A, Bruegger D, Christ F: Mikrozirkulatorisches Monitoring der Sepsis. *Anaesthesist* 2005; 54; 1163-1175.
- [8] Becker F, Siemer S, Kamradt J, Zwergel U, Stöckle M: Wichtige Aspekte der organerhaltenden Nierentumorchirurgie: Indikationsstellung, neuer Standard und onkologische Ergebnisse. *Deutsches Ärzteblatt Int* 2009; 106(8): 117-22
- [9] Becker F, Siemer S, Lehmann J, Humke U, Stöckle M: 28 Jahre Nierenteilresektion: Ergebnisse und Vergleich zwischen elektiver und imperativer Operationsindikation bei 263 Patienten. *Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/ Saar*. 14.Urologischer Winterworkshop, Jan.2005, Urologische Klinik München-Planegg.
- [10] Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, et al: Assessing the Impact of Ischaemia Time During Partial Nephrectomy. *Eur Urol* 2009; 56; 625-35.
- [11] Becker F, Van Poppel H, Hakenberg OW, et al: Assessing the Impact of Ischemia Time During Partial Nephrectomy. *European Urology* 56(2009) 625-635. © 2009 European Association of Urology. Published by Elsevier B.V.
- [12] Beckert S, et al: The Impact of the Micro-Lightguide O2C for the Quantification of Tissue Ischemia in Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*, Vol 27, No 12, Dec 2004, p.2863-2867
- [13] Benz S, Wiessner R, et al: Microcirculatory events in ischemia/reperfusion of the pancreas defined by continuous tissue oximetry. *Transpl Int* (2002) 15: 173-179.
- [14] Berridge JC: Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous

- and central venous oxygen saturation. *Br J Anaesth.* 1992 Oct; 69(4): 409-10
- [15] Best SL, Thapa A, Holzer MJ, et al: Minimal Arterial In-Flow Protects Renal Oxygenation and Function During Porcine Partial Nephrectomy: Confirmation by Hyperspectral Imaging. *UROLOGY* 78: 961-966, 2001. © 2011 Elsevier Inc.
- [16] Blackley SK, et al: Ex situ study of the effectiveness of enucleation in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 1988 Jul; 140(1): 6-10
- [17] Bloos F, Reinhart K: Zentralvenöse Sauerstoffsättigung zur Abschätzung der Gewebeoxygenierung. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129; 2601-2604, Thieme
- [18] Bludau M, Vallböhmer D, et al: Quantitative measurement of gastric mucosal microcirculation using combined laser Doppler flowmeter and spectrophotometer. *Dis Esophagus.* 2008; 21(7): 668-72
- [19] Böhme H, Bach T, Gross A : Die Ära der Tumornephrektomie geht zu Ende, *Uro-News*, 3.2007, Seite 56-58.
- [20] Borofsky MS, Gill IS, et al: Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischaemia robotic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2013 Apr; 111(4): 604-10.
- [21] Breuer H: dtv-Atlas Physik, Band 1. © 1987 Deutscher Taschenbuchverlag GmbH&Co.KG, München. Seite 91.
- [22] Brookman-May S et al: Difference Between Clinical and Pathologic Renal Tumor Size, Correlation With Survival, and Implications for Patient Counseling Regarding Nephron-Sparing Surgery. *AJR:* 197, November 2011, 1137-1145.
- [23] Busse R: Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F: *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* 30. Auflage, Springer-Verlag 2007. Seite 635-641.
- [24] Cai H, Rohman H, et al: Laser Doppler flowmetry: characteristics of a modified single-fibre technique. *Med Biol Eng Comput.* 1996 Jan; 34(1): 2-8
- [25] Campbell SC, et al: Complications of nephron sparing surgery for renal tumors. *J Urol.* 1994 May; 151(5): 1177-80
- [26] Chawla LS, et al: Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest.* 2004 Dec: 126(6): 1891-6
- [27] Cho A, Lee JE, Kwon G-Y, et al: Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 0:1-6.
- [28] Christ F, Bauer A, Brügger D: Different Optical Methods for Clinical Monitoring of the Microcirculation. *Eur Surg Res.* 2002 Jan-Apr; 34(1-2): 145-51
- [29] Corman JM, et al: Comparison of complications after radical and partial nephrectomy: results from the National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program. *BJU Int.* 2000 Nov; 86(7): 782-9

-
- [30] Cozar JM, Tallada M: Open Partial Nephrectomy in Renal Cancer: A Feasible Gold Standard Technique in All Hospitals. Hindawi Publishing Corporation. Advances in Urology Vol. 2008, Article ID 916463, 9 pages. Review Article.
 - [31] Crépel M, Jeldres C, Sun M, et al: A Population-based Comparison of Cancer-control Rates Between Radical and Partial Nephrectomy for T1A Renal Cell Carcinoma. Urology 76 (4), 883-888, 2010. © 2010 Published by Elsevier Inc.
 - [32] Dantzker DR: Monitoring Tissue Oxygenation: The Quest Continues. Chest 2001; 120; 701-702
 - [33] Dantzker DR: Monitoring Tissue Oxygenation: The Search for the Grail. Chest 1997; 111; 12-14
 - [34] DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: Nierenkrebs. Mein Onkopedia - Nierenzellkarzinom, Febr 2011, p.1-18
 - [35] Donin NM, Suh LK, Barlow L, et al: Tumour diameter and decreased preoperative estimated glomerular filtration rate are independently correlated in patients with renal cell carcinoma. © 2001 BJU International 109, 379-383.
 - [36] Düchs, R: Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Rattencolons. Komparative Evaluation dreier Messmethoden: Intravitalmikroskopie, Mikrolichtleiter-Spektroskopie, Polarographische Sauerstoffsonde. Dissertation aus der Klinik I für Allgemein-, Gefäß-, und Thoraxchirurgie der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin. 2009.
 - [37] Dueck MH, et al: Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. Anesthesiology. 2005 Aug; 103(2): 249-57
 - [38] Edwards JD, Mayall RM: Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. Crit Care Med. 1998 Aug; 26(8): 1356-60
 - [39] Fechner G, et al: Modified spectrometry (O2C device) of intraoperative microperfusion predicts organ function after kidney transplantation: a pilot study. Transplant Proc. 2009 Nov; 41(9): 3575-9.
 - [40] Fitzgerald JT, et al: Real-time assessment of in vivo renal ischemia using laser autofluorescence imaging. J Biomed Opt. 2005 Jul-Aug; 10(4): 44018
 - [41] Flores J, DiBona DR, Beck CH, Leaf A: The Role of Cell Swelling in Ischemic Renal Damage and the Protective Effect of Hypertonic Solute. The Journal of Clinical Investigation Vol. 51, 1972, Seite: 118-126.
 - [42] Fournell A, Schwarte LA, Scheeren TW, et al: Clinical evaluation of reflectance spectrophotometry for the measurement of gastric microvascular oxygen saturation in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2002 Oct; 16(5): 576-81

-
- [43] George AK, Herati AS, et al: Perioperative outcomes of off-clamp vs complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int.* 2013 Apr; 111(4PtB): E235-41.
 - [44] Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, et al: Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensiv Care Med.* 2010 Nov; 36(11): 1882-9.
 - [45] Ghavamian R, et al: Renal cell carcinoma in the solitary kidney: an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J Urol.* 2002 Aug; 168(2): 454-9
 - [46] Ghavamian R, Schwartz BF, et al: Partial Nephrectomy Treatment & Management. Medscape Reference © 2001 WebMD, LLC.
<http://emedicine.medscape.com/article/446317>
 - [47] Gidlöf A, Lewis DH, Hammersen F: The effect of prolonged total ischemia on the ultrastructure of human skeletal muscle capillaries. A morphometric analysis. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1988 Jan; 7(1): 67-86
 - [48] Granger DN: Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol.* 1988 Dec; 255(6Pt2): H1269-75
 - [49] Greene EL, Paller MS: Oxygen free radicals in acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab.* 1991; 17(2): 124-32
 - [50] Günther et al: Die O₂-Druckverteilung in Rinde und Mark der Rattenniere unter Normoxie und Hyperoxie. *Pneumonologie* 149, 193-198 (1973); © by Springer-Verlag 1973
 - [51] Günther H, Vaupel P, et al: Stationäre Verteilung der O₂-Drucke im Tumorgewebe (DS-Carcinosarkom) I. Messungen in vivo unter Verwendung von Gold-Mikroelektroden. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, Vol 77, No 1: 26-39, 1972
 - [52] Haag P, Hanhart N, Müller M, Gynäkologie und Urologie, Medizinische Verlags-und Informationsdienst, Breisach (S.282-284).
 - [53] Hanneman L, et al: [O₂ supply, O₂ consumption and the pH value of the gastric mucosa. Indicators of tissue oxygenation]. *Anaesthesist.* 1993 Jan; 42(1): 11-4
 - [54] Hautmann R, Huland H, Urologie, 3. Auflage, Springer-Verlag, S.186-198
 - [55] Heyeraas KJ, Aukland K: Interlobular arterial resistance: influence of renal arterial pressure and angiotensin II. *Kidney Int.* 1987 Jun; 31(6): 1291-8
 - [56] Hoff U: Dissertation: Bedeutung der Alloantigen-unabhängigen Faktoren in der Frühphase nach tierexperimenteller Nierentransplantation. Berlin 2005.
 - [57] Hoffmann J, Lübbers DW, Heise HM: Applicability of the Kubelka-Munk theory for the evaluation of reflectance spectra demonstrated for haemoglobin-free perfused heart tissue. *Phys Med Biol.* 1998 Dec; 43(12): 3571-87

-
- [58] <http://www.dgu.de/nierenzellkarzinom.html>
 - [59] http://www.swdgu.de/gustav_simon.php
 - [60] <http://www.tumorregister-muenchen.de>, 2007.
 - [61] Humke U, Siemer S, et al: Langzeitergebnisse organerhaltender Nierentumorchirurgie beim Nierenzellkarzinom: Überleben, Nierenfunktion und Bluthochdruckverhalten. *Journal Urol.Urogynäkol.* 5/2001, p. 7-12;
<http://www.kup.at/urologie>
 - [62] Huppelsberg J, Walter K: *Kurzlehrbuch Physiologie, Kapitel 4 Kreislauf*, p69-98.
©2003 Georg Thieme Verlag.
 - [63] Hyams ES, Pierorazio P, et al: Iatrogenic Vascular Lesions after Minimally Invasive Partial Nephrectomy: A multi-institutional Study of Clinical and Renal Functional Outcomes. *Urology.* 2011. 78(4): 820-826.
 - [64] Imbeault A, Pouliot F, et al: Prospective Study Comparing Two Techniques of Renal Clamping in Laparoscopic Partial Nephrectomy: Impact on Perioperative Parameters. *J Endourol.* 2011 Aug.8 [Epub ahead of print]
 - [65] Jensen FB: Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta Physiol Scand.* 2004 Nov; 182(3): 215-27
 - [66] Jensen FB: The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow. *J Exp Biol.* 2009 Nov; 212(Pt21): 3387-93
 - [67] Jongbloed F, de Bruin RWF, et al: Preoperative Fasting Protects against Renal Ischemia Reperfusion Injury in Aged and Overweight Mice. *PLOS One.* 2014 Jun 24; 9(6). www.plosone.org
 - [68] Joniau S, Eeckt KV, Van Poppel H: The indications for partial nephrectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Nature Publishing Group*; 2006, Vol 3, No 4, p. 198-205
 - [69] Kaczmarek BF, Tanagho YS, et al: Off-clamp Robotic-assisted Partial Nephrectomy Preserves Renal Function: A Multi-institutional Propensity Score Analysis. *Eur Urol.* 2012 Oct 16. pii:S0302-2838(12)01228-6.
 - [70] Kaga M, Matsuda T, et al: Renal Vasodilatory Action of Arginine Vasopressin in Extremely Low Birth Weight Infants. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2013, 231, 159-164
 - [71] Kelly A-M: Review article: Can venous blood gas analysis replace arterial in emergency medical care. *Emergency Medicine Australasia* (2010) 22, 493-498.
 - [72] Kloner RA: No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011 Sep; 16(3-4): 244-50
 - [73] Knotzer H, Hasibeder W: *Mikrozirkulation beim Intensivpatienten.* Anaesthesist 2008, 57. Seite 151-164. © Springer Medizin Verlag 2008

-
- [74] Kobayashi H, Takizawa N: Oxygen saturation and pH changes in cremaster microvessles of the rat. *Am J Physiol.* 1996 Apr; 270(4Pt2): H1453-61
 - [75] Krejci V, Hildebrand LB, Sigurdsson GH: Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med.* 2006 May; 34(5): 1456-63.
 - [76] Kreshover JE, Kavoussi LR, Richstone L: Hilar clamping versus off-clamp laparoscopic partial nephrectomy for T1b tumours. *Curr Opin Urol.* 2013 Sep; 23(5): 399-402.
 - [77] Krug A, LEA Medizintechnik Gießen: Mikrozirkulation und Sauerstoffversorgung des Gewebes. Methode des so genannten O2C (oxygen to see). *Phlebologie* 2007; 36: 300-12 (www.phlebologieonline.de) . © 2006 Schattauer GmbH.
 - [78] Kvietys PR, et al: Laser-Doppler, H₂ clearance, and microsphere estimates of mucosal blood flow. *Am J Physiol.* 1985 Aug; 249(2Pt1): G221-7
 - [79] Laduner R, Feilitzsch M, Steurer W, et al: The impact of a micro-lightguide spectrophotometer on the intraoperative assessment of hepatic microcirculation: A pilot study. *Microvascular Research* 77 (2009) 387-388
 - [80] Lagunilla J, García-Bengochea JB, et al: High thoracic epidural blockade increases myocardial oxygen availability in coronary surgery patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006 Aug; 50(7): 780-6.
 - [81] Lane BR, Fergany AF, et al: Renal Functional Outcomes After Partial Nephrectomy With Extended Ischemic Intervals are Better Than After Radical Nephrectomy. *The Journal of Urology.* © 2010 by American Urological Association Education and Research, Inc. Vol. 184, 1286-1290, October 2010.
 - [82] Lang F, Kurtz A: Regulation des Inneren Milieus. In: Schmidt RF, Lang F: *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* 30. Auflage, Springer-Verlag 2007. Seite 681-719
 - [83] Lang F: *Basiswissen Physiologie. Niere:* p 235-262. © Springer-Verlag 2000
 - [84] Lau WKO, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H: Matched Comparison of Radical Nephrectomy vs Nephron-Sparing Surgery in Patients With Unilateral Renal Cell Carcinoma and a Normal Contralateral Kidney. *Mayo Clin Proc.* 2000 Dec, Vol. 75 (12): 1236-1242
 - [85] LEA Medizintechnik, O2C (oxygen to see): eine kurze Übersicht über die Methodik. 2007, http://www.lea.de/pdf/Lea/product/050614_Method_deu.pdf
 - [86] LEA Medizintechnik, O2C (oxygen to see): <http://www.lea.de/>
<http://www.lea.de/deu/fro2chd.htm> -Informations-CD
 - [87] Lee CT, et al: Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *J Urol.* 2000 Mar; 163(3): 730-6
 - [88] Leibovich BC, et al: Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell

- carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol*. 2004 Mar; 171(3): 1066-70
- [89] Lieberthal W, et al: Renal ischemia and reperfusion impair endothelium-dependent vascular relaxation. *Am J Physiol*. 1989 May; 256(5Pt2): F894-900
- [90] Lim BL, Kelly A-M: A meta-analysis on the utility of peripheral venous blood gas analyses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. *European Journal of Emergency Medicine* 2010, 17:246-248. © 2010 Wolters Kluwer Health.
- [91] Ljungberg B, et al: Radical nephrectomy is still preferable in the treatment of localized renal cell carcinoma. A long-term follow-up study. *Eur Urol*. 1998; 33(1): 79-85
- [92] Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, et al: Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007; 51: 1502-10
- [93] Macey DJ, Potter IC: The effect of temperature on the oxygen dissociation curves of whole blood of larval and adult lampreys (*Geotria australis*). *J Exp Biol*. 1982 Apr;97:253-61.
- [94] Maier S, Hasibeder WR, et al: Effects of phenylephrine on the sublingual microcirculation during cardiopulmonary bypass. *British Journal of Anaesthesia* 102(4): 485-91 (2009).
- [95] Marszalek M, Madersbacher S, Rauchenwald M: Update Nierenteilresektion. <http://haematologie-onkologie.universimed.com/artikel/update-nierenteilresektion>
- [96] Martin C, et al: Monitoring of central venous oxygen saturation versus mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 1992; 18(2): 101-4
- [97] Martin, K: Klinische Untersuchung zur Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation an der transplantierten Niere. Dissertation aus der Anästhesiologie und Urologie der Universität Rostock. 2010
- [98] McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17; 312(3): 159-63
- [99] Menger MD, Pelikan S, et al: Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "reflow paradox". *AM J Physiol*. 1992 Dec; 263 (6Pt2): H1901-6.
- [100] Menger MD, Richter S, et al: Intravital microscopy for the study of the microcirculation in various disease states. *Ann Acad Med Singapore*. 1999 Jul; 28(4): 542-56
- [101] Moll KJ, Moll M: Kurzlehrbuch Anatomie. Urban & Fischer Verlag. 17. Auflage, Oktober 2002. Seite 530 ff.
- [102] Nanobashvili J, Neumayer C, Fögl, A, et al: Ischemia/reperfusion injury of skeletal muscle: plasma taurine as a measure of tissue damage. *Surgery*. 2003 Jan; 133(1): 91-100
- [103] Naulaers G, et al: Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen

- extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. *Neonatology*. 2007; 92(2): 120-6
- [104] Nilsson G, Lindblom P, et al: The effect of triglycyl-lysine-vasopressin (terlipressin INN, Glypressin) on skin blood flow, measured with laser Doppler flowmetry, thermography and plethysmography. A dose-response study. *Scand J Plat Reconstr Surg Hand Surg*. 1987; 21(2): 149-57
- [105] Oberleithner H: Grundlagen der Zellphysiologie. In: Schmidt RF, Lang F: *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 30. Auflage, Springer-Verlag 2007. Seite 3-139
- [106] Paller MS, Hoidal JR, Ferris TF: Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J Clin Invest*. Vol 74(4), Oct 1984, 1156-1164
- [107] Park Y, Kehrer JP: Oxidative changes in hypoxic-reoxygenated rabbit heart: a consequence of hypoxia rather than reoxygenation. *Free Radic Res Commun*. 1991; 14(3): 179-85
- [108] Petritsch PH, et al: Results after organ-preserving surgery of renal cell carcinoma. An Austrian multicenter study. *Eur Urol*. 1990; 18(2): 84-7
- [109] Pieri M, et al: [Comparison of bench central and mixed pulmonary venous oxygen saturation in critically ill postsurgical patients]. *Minerva Anesthesiol*. 1995 Jul-Aug; 61(7-8): 285-91
- [110] Pohl U, Grote J: Der Sauerstoff im Gewebe: Substrat, Signal und Noxe. In: Schmidt RF, Lang F, (Hrsg.): *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*; 30. Auflage, Springer-Verlag 2007, p.829-844
- [111] Pouliot F et al: Multivariate analysis of the factors involved in loss of renal differential function after laparoscopic partial nephrectomy: a role for warm ischemia time. *Can Urol Assoc J* 2011; 5 (2): 89-95.
- [112] Puzantian HV, Townsend R: Understanding kidney function assessment: The basics and advances. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 25 (2013) 334-341. © 2013 American Association of Nurse Practitioners.
- [113] Rahgozar M, et al: ATP-dependant K⁺channels in renal ischemia reperfusion injury. *Ren Fail*. 2003 Nov; 25(6): 885-96
- [114] Rang LCF, Murray HE, Wells GA, et al: Can peripheral venous blood gases replace arterial blood gases in emergency department patients? *CJEM/JGMU* Jan 2002; 4(1).
- [115] Ratych RE, Bulkley GB: Free-radical-mediated postischemic reperfusion injury in the kidney. *J Free Radic Biol Med*. 1986; 2(5-6): 311-9
- [116] Razi E, Nasiri O, et al: Correlation of Arterial Blood Gas Measurement with Venous Blood Gas Values in Mechanically Ventilated Patients. *Tanaffos* 2012; 11(4):30-35. © 2012 NRITLD, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease, Iran.
- [117] Reinhart K, et al: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation

- monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004 Aug; 30(8): 1572-8
- [118] Reinhart K, Hannemann L: [The clinical assessment of the tissue oxygenation. The significance of hemodynamic and oxygen transport-related parameters]. *Anaesthesiol Reanim.* 1991; 16(3): 184-201
- [119] Reinhart K: [Monitoring of oxygen transport systems]. *Anaesthesist.* 1988 Jan; 37(1): 1-9
- [120] Robert Koch Institut: Krebs in Deutschland 2005/2006, Häufigkeiten und Trends, 3.16 Niere und ableitende Harnwege (<http://www.rki.de>), 7. Ausgabe, 2010, p.80-83
- [121] Rohleder NH, Flensburg S, Bauer F, et al: Can tissue spectrophotometry and laser Doppler flowmetry help to identify patients at risk for wound healing disorders after neck dissection? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; Vol.117, Number 3. March 2014; ©2014 Elsevier Inc. p. 302-311
- [122] Roos FC, Brenner W, et al: Perioperative morbidity and renal function in young and elderly patients undergoing elective nephron-sparing surgery or radical nephrectomy for renal tumours larger than 4 cm. © 2010 BJU International; 107, 554-561.
- [123] Roos FC, Brenner W, Müller M et al: Oncologic Long-term Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery Versus Radical Nephrectomy in Patients With Renal Cell Carcinoma Stage pT1b or Greater in a Matched-pair Cohort. *J. urology* 2010. © 2010 Elsevier Inc.
- [124] Rosenbaum C, Wach S, et al: Dynamic tissue perfusion measurement: a new tool for characterizing renal perfusion in renal cell carcinoma patients. *Urol Int.* 2013; 90(1): 87-94
- [125] Saba H, et al: Cold preservation mediated renal injury: involvement of mitochondrial oxidative stress. *Ren Fail.* 2008; 30(2): 125-33
- [126] Sagiroglu T, Sezer A, et al: Protective effect of everolimus on renal ischemia reperfusion injury in rats. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014 Mar; 25(2): 294-302.
- [127] Sakr Y, Gath V, Oishi J, Klinzing S, Simon TP, Reinhart K, Marx G: Characterization of buccal microvascular response in patients with septic shock. *European Journal of Anaesthesiology* 2010, Vol 27 No 4, 388-394
- [128] Sander M, et al: Agreement of central venous saturation and mixed venous saturation in cardiac surgery patients. *Intensive Care Med.* 2007 Oct; 33(10): 1719-25
- [129] Sangiorgi S, Manelli A, et al: Structure and ultrastructure of microvessels in the kidney seen by the corrosion casting method. *Ital J Anat Embryol.* 2004 Jan-Mar; 109(1): 35-44
- [130] Sara L. Best, Abhas Thapa, Michael J. Holzer, et al: Minimal Arterial In-Flow Protects Renal Oxygenation and Function During Partial Nephrectomy: Confirmation by Hyperspectral Imaging. *Urology* 78 (4), 961-966, © 2011 Elsevier Inc.
- [131] Scalea TM, et al: Central venous blood oxygen saturation: an early, accurate

- measurement of volume during hemorrhage. *J Trauma*. 1998 Jun; 28(6): 725-32
- [132] Scheeren TW, Martin K, Maruschke M, Hakenberg OW: Prognostic value of intraoperative renal tissue oxygenation measurement on early renal transplant function. *Transpl Int*. 2011 Jul; 24(7): 687-96
- [133] Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA: Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput* (2012) 26: 279-287.
- [134] Scheeren TWL: Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: reflectance spectroscopy. *Intensive Care Med*. 2011 June; 37(6): 1045-1046
- [135] Schiebeler TH, Schmidt W: Anatomie. Springer-Verlag. 8.Auflage. Seite 593-604
- [136] Schmaderer C, Lutz J, et al: Ischämie-/ Reperfusionsschaden nach Nierentransplantation. *TransplantLinc*, Heft 10; © Pabst Science Publishers 2005. Seite 15-25.
- [137] Schmidt RF, Lang F, Heckmann M: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31. Auflage. © 2010 Springer Medizin Verlag. Seite 587 ff.
- [138] Schulz G, et al: Liver tissue oxygenation as measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill child in correlation with central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*. 2002 Feb; 28(2): 184-9
- [139] Schwarte LA, Picker O, et al: Effects of thoracic epidural anaesthesia on microvascular gastric mucosal oxygenation in physiological and compromised circulatory conditions in dogs. *British Journal of Anaesthesia* 93(4): 552-9 (2004).
- [140] Schwarte LA, Schwartges I, Schober P, et al: Sevoflurane and propofol anaesthesia differentially modulate the effects of epinephrine and norepinephrine on microcirculatory gastric mucosal oxygenation. *British Journal of Anaesthesia* 105(4): 421-8 (2010).
- [141] Seely KA, Holthoff JH, et al: Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Jul; 301(1): F 209-17.
- [142] Shuch B, Linehan WM, et al: Repeat partial nephrectomy: surgical, functional and oncological outcomes. *Curr Opin Urol*. 2011 Sept; 21(5): 368-75
- [143] Sibbald WJ, Messmer K, Fink MP: Roundtable conference on tissue oxygenation in acute medicine, Brussels, Belgium, 14-16 March 1998. *Intensive Care Med*. 2000 Jun; 26(6): 780-91
- [144] Sielenkämper A, et al.: Der Patient im Schock - Pathophysiologie, Ursachen und therapeutische Grundsätze. *Hessisches Ärzteblatt* 9/ 2001. Seite 424-433.
- [145] Silbernagel S, Despopoulos A: Taschenatlas der Physiologie. 4. Auflage. Thieme-Verlag 1990. Seite 154-191
- [146] Silbernagel S, Lang F: Taschenatlas der Pathophysiologie. Thieme Verlag. 2.

Auflage. Seite 108 ff.

- [147] Singh M, Odeniyi DT, et al: Protective effect of zinc-N-acetylcysteine on the rat kidney during cold storage. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Oct 1; 305 (7): F1022-30.
- [148] Sommerschild HT, et al: Adenosine and cardioprotection during ischemia and reperfusion--an overview. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000 Oct; 44(9): 1038-55
- [149] Spronk PE et al: Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Critical Care*, December 2004, Vol 8 No 6, 462-468.
- [150] Spruit RJ, Schwarte LA, Hakenberg OW, Scheeren TW: Association of intraoperative tissue oxygenation with suspected risk factors for tissue hypoxia. *J Clin Monit Comput*. 2013 Oct; 27(5): 541-50.
- [151] Störkel et al: Classification of Renal Cell Carcinoma. UICC and the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Workshop, Minnesota, March 21-22, 1997
- [152] Striebel HW: *Anästhesie Intensivmedizin Notfallmedizin*. 7. Auflage. © 2008 Schattauer Verlag. p.155-185.
- [153] Su MW, Chang SS, et al: Preconditioning renoprotective effect of isoflurane in a rat model of virtual renal transplant. *J Surg Res*; 2014 Jun 1; 189(1); 135-42
- [154] Suleiman MY, Passannante AN, et al: Alteration of Renal Blood Flow During Epidural Anesthesia in Normal Subjects. *Anesth Analg* 1997; 84: 1076-80.
- [155] Tauber S, et al: Microvascular in vivo assessment of reperfusion injury: significance of prostaglandin E(1) and I(2) in postischemic "no-reflow" and "reflow-paradox". *J Surg Res*. 2004 Jul; 120(1): 1-11
- [156] Thiel M, et al.: *Pathophysiologie des Schocks*. Notfall + Rettungsmedizin 2006/9. Seite 509-515. © Springer Medizin Verlag 2006
- [157] Traynor J, Mactier R, et al: How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* Vol 333; 7 Oct 2006.
- [158] Uzzo RG, Novick AC: Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*. 2001 Jul; 166(1): 6-18
- [159] Vagts DA, Iber T, Puccini M, et al: The Effects of Thoracic Epidural Anaesthesia on Hepatic Perfusion and Oxygenation in Healthy Pigs During General Anaesthesia and Surgical Stress. *Anesth Analg* 2003; 97: 1824-32.
- [160] Vollmar B, Menger MD: The use of intravital microscopy in surgical research. 26-years of experience analyzed by studies presented at the Surgical Forum of the Annual Congress of the German society of Surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 1998 Aug; 383(3-4): 282-5.
- [161] Wei HJ, Xing D, Wu GY, et al: [Superficial bladder cancer detection using diffuse reflectance spectral ratio R540/R575 of oxygenated hemoglobin bands]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi*. 2008 Nov; 28(11): 2721-5

-
- [162] Weinrich M, et al: Central venous oxygen saturation does not correlate with the venous oxygen saturation at the surgical site during abdominal surgery. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008; 39(1-4): 409-15
- [163] Welsch U: *Lehrbuch Histologie*. Elsevier-Verlag. 3. Auflage. Seite 383-399
- [164] Wierwille J, et al: In vivo, label-free, three dimensional quantitative imaging of kidney microcirculation using Doppler optical coherence tomography. *Lab Invest.* 2011; 91; 1596-1604.
- [165] Wszolek MF, et al: Nonclamping partial nephrectomy: towards improved nephron sparing. *Nat Rev Urol.* 2011; Vol.8 (9); p.523-527
- [166] Wukitsch MW, Petterson MT, et al: Pulse oximetry: analysis of theory, technology, and practice. *J Clin Monit.* 1988 Oct; 4(4): 290-301
- [167] Wukitsch MW: Pulse oximetry: historical review and Ohmeda functional analysis. *Int J Clin Monit Comput.* 1987; 4(3): 161-6
- [168] Yamamoto T, et al: Intravital videomicroscopy of peritubular capillaries in renal ischemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002 Jun; 282(6): F1150-5
- [169] Yin M, Currin RT, Peng XX, et al: Different patterns of renal cell killing after warm and cold ischemia. *Ren Fail.* 2002 Mar; 24(2): 147-63
- [170] Zastrow S, Phuong A, von Bar I, Novotny V, Hakenberg OW, Wirth MP: Primary Tumor Size in Renal Cell Cancer in Relation to the Occurrence of Synchronous Metastatic Disease. *Urol Int.* ©S.Karger AG, Basel. p.1-6

9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: TNM-Klassifikation, 2002 [92] | 10 |
| Tabelle 2: Demographische Darstellung der Patienten | 32 |
| Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Variablen vor der Abklemmung (MZP 1) und 5 Minuten (MZP 2) nach Beginn der Reperfusion (t-Test) | 33 |
| Tabelle 4: Tabellarische Darstellung der Variablen 5 Minuten (MZP 2) und 30 Minuten (MZP 3) nach Beginn der Reperfusion (t-Test) | 33 |
| Tabelle 5: Darstellung der Variablen vor der Gefäßabklemmung (MZP 1) und 30 Minuten nach Reperfusionsbeginn (MZP 3) (t-Test) | 34 |
| Tabelle 6: Vergleich der μHbO_2 zwischen Tumorareal und Restniere zum MZP 1... 35 | |
| Tabelle 7: Statistische Beschreibung der Makrozirkulation vor und zu Beginn der Reperfusion | 36 |
| Tabelle 8: Statistische Darstellung der Makrozirkulation nach der Reperfusion | 37 |
| Tabelle 9: Statistische Darstellung der Variablen der venösen Blutgasanalyse | 38 |
| Tabelle 10: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation der Mundschleimhaut bei Azidose (n=10) und normalem pH-Wert (n=8) vor der Abklemmung (MZP 1) | 38 |
| Tabelle 11: Gewebeoxygenierung und Mikrozirkulation der Niere bei einem pH-Wert <7,36 (n=12) und einem pH-Wert 7,36-7,44 (n=8) vor der Abklemmung (MZP 1).... | 38 |
| Tabelle 12: Tabellarische Darstellung der Oxygenierung der Niere (μHbO_2) | 38 |
| Tabelle 13: Tabellarische Darstellung der Nierenoxygenierung (μHbO_2) | 40 |
| Tabelle 14: Tabellarische Darstellung der Oxygenierung der Mundschleimhaut (μHbO_2) | 40 |
| Tabelle 15: Darstellung der μHbO_2 der Niere ohne und mit Applikation von Noradrenalin | 41 |
| Tabelle 16: Darstellung der μHbO_2 der Mundschleimhaut (MS) ohne und mit Applikation von Noradrenalin | 41 |
| Tabelle 17: Darstellung der Gewebeoxygenierung der Niere (μHbO_2) nach Reperfusion | 43 |
| Tabelle 18: Tabellarische Darstellung der Gewebeoxygenierung der Niere (μHbO_2) nach Reperfusionsbeginn und unterschiedlicher Ischämiezeit | 43 |
| Tabelle 19: Darstellung der Gewebeoxygenierung (μHbO_2) der Niere bei T1a und T1b- Tumoren | 44 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 20: Darstellung der Gewebeoxygenierung der Niere (μHbO_2) | 46 |
| Tabelle 21: Vergleich der Kreatininwerte bei T1a- und T1b- Tumoren | 47 |
| Tabelle 22: Vergleich der Kreatininwerte bei Patienten mit und ohne post- OP Komplikationen | 47 |
| Tabelle 23: Vergleich der Kreatininwerte bei azidotischer und normaler Stoffwechsellaage | 47 |
| Tabelle 24: Einflüsse verschiedener Variablen auf die intraoperative Gewebeoxygenierung der Niere und der Mikrozirkulation (MZIP2). | 49 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Niere des Menschen im Längsschnitt (Schema). Quelle: Seite 384 [163] | 13 |
| Abbildung 2: Anatomie eines Nephrons und seiner Gefäßversorgung. Quelle: modifiziert nach Gray H, Anatomy of the Human Body, 1918..... | 15 |
| Abbildung 3: Pathophysiologische Vorgänge bei der Entstehung des mikrovaskulären Ischämie-/Reperfusionsschaden. Modifiziert übernommen aus Menger MD, Vollmar B, Glasz J et al.: Microcirculatory manifestations of hepatic ischemia/ reperfusion injury. Prog Appl Microc 1993, 19: 106. Karger, Basel, Schweiz. Quelle: [56]..... | 18 |
| Abbildung 4: Das O2C©-Gerät, Firma LEA Medizintechnik GmbH, Gießen. Quelle: [86] | 21 |
| Abbildung 5: Darstellungsmodus des O2C©-Gerätes. | 21 |
| Abbildung 6: Links: Flachsonde LF-1, ©LEA Medizintechnik GmbH Gießen. Die Sonde wurde zur Messung des Nierengewebes benutzt..... | 22 |
| Abbildung 7: Die Mikrosonde LM-10, ©LEA Medizintechnik GmbH Gießen. Diese wurde buccal platziert, um Messungen an der Mundschleimhaut durchzuführen..... | 23 |
| Abbildung 8: Hämoglobinspektren. Absorption im sichtbaren und infrarot-nahem Wellenlängenbereich (z.B. Oxygenierung im Bereich von 0 bis 100% variiert in Intervallen von 10%), ©LEA Medizintechnik GmbH [77] [97]..... | 24 |
| Abbildung 9: Messprinzip der Weißlichtspektrometrie und der Laser-Doppler- Spektroskopie..... | 26 |
| Abbildung 10: schematische Nierenteilresektion. Quelle: [19]..... | 27 |
| Abbildung 11: Intraoperative Messung mit der Flachsonde LF-1. Quelle: eigene Aufnahme | 28 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 12: Beispielmessung des oberen Pols (1), der Nierenmitte (2) und des unteren Pols (3) 5 Minuten nach Reperfusion (durch Umsetzen der Sonde entstanden Bewegungsartefakte) | 29 |
| Abbildung 13: Beispielmessung des oberen Pol (1), der Nierenmitte (2) und des unteren Pols (3) 30 Minuten nach der Reperfusion (durch Umsetzen der Sonde entstanden Bewegungsartefakte) | 29 |
| Abbildung 14: Histologische Befunde der Nierentumoren der 45 untersuchten Patienten | 32 |
| Abbildung 15: Darstellung der μHbO_2 des Nierengewebes im zeitlichen Verlauf | 34 |
| Abbildung 16: Vergleich der Nierenmesswerte mit der Mundschleimhaut zu den drei Messzeitpunkten..... | 35 |
| Abbildung 17: Korrelation der μHbO_2 und rHb zum MZP 1..... | 36 |
| Abbildung 18: Korrelation von μHbO_2 der Niere und des MAP zum MZP 1 | 37 |
| Abbildung 19 : Graphische Darstellung der Oxygenierung des Nierengewebes bei Azidose und normalem pH-Wert jeweils zum MZP (1), (2) und (3)..... | 39 |
| Abbildung 20: Graphische Darstellung der μHbO_2 der Niere (linke Abb.) und der Mundschleimhaut (rechte Abb.) zum MZP 1..... | 41 |
| Abbildung 21: Darstellung der μHbO_2 der Niere während der Reperfusion (MZP 2 und 3) bei eröffnetem und geschlossenem Hohlsystem. | 42 |
| Abbildung 22: Darstellung der μHbO_2 zu den drei Messzeitpunkten (MZP) bei T1a und T1b -Tumoren..... | 45 |
| Abbildung 23: Vergleich der Kreatininwerte bei Azidose und normalem pH -Wert präoperativ (links) und postoperativ (rechts)..... | 48 |

10 Anhang

Danksagung

Mein Dank gilt zunächst Professor Hakenberg und seinem urologischen Team, die in Zusammenarbeit mit der Anästhesie bei der Durchführung der intraoperativen Messungen beteiligt waren.

In Person möchte ich vor allem Professor Scheeren für die hervorragende Betreuung danken, da er jederzeit ein höchst kompetenter Ansprechpartner war und mir tatkräftig bei der Entwicklung dieser Arbeit und bei allen auftauchenden Problemen zur Seite stand.

Herrn Dr. Maruschke danke ich für die Unterstützung sowohl bei den Messungen, bei der Erstellung des Fotomaterials und für die kompetente Betreuung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ein weiterer außerordentlicher Dank gilt Ben Becker, der mir bei allen Fragen und Problemen bezüglich Statistik und PC zur Seite stand.

Zuletzt möchte ich noch allen Ärzten und Pflegekräften des urologischen OP, den Mitarbeitern aus dem Archiv, Prof. Kundt, und allen, die mich in grundlegenden Dingen berieten, mir halfen, Fehler bei der schriftlichen Ausarbeitung zu entdecken, danken.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Katja Hagel, an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Klinische Untersuchung zur Mikrozirkulation und Oxygenierung des Nierengewebes bei partieller Nierenresektion“ selbst verfasst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe, auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben habe.

Metzingen, 05.10.2015

Katja Hagel